# (13)特許協力条約に基づいて公開された国際出職

#### (19) 世界知的所有権機関回際事務局



### (43) 国際公開日 2002 年2 月31 日 (21,02,2002)

3

PCT

#### (10) 国際公開番号

WO 02/14513 A1

I.T.D.} [JPJJP]; 〒541-MMS 大阪府大阪市中央区道移町四丁目1番1号 Osaka (JP).

回路特許分類: GOIN 3350, 33/15, AGIN 31711, 3800, 4800, 4800, AGIN 2300, 23178, 2370, 2321, 4300, AGIN 31/43, COTD 47104, AGIN 314375, 31/55, COTD 223/16, AGIN 31/4025, COTD 207/22 日本語 四本四

PCT/JP01/06899

(1) 国際出版集學: (23) 国政出版日:

2001年8月10日(10.08.2001)

(35) 国際出題の言語: (16) 国際公路の書籍

(74) 代理人: 青山 袋, か(AOVAMA, Tamoisu et al.): 〒340-0001 大阪府大阪市中央区域見 | 丁目3巻7号 IMPピル 青山特許華路所 (?exte (JP).

(81) 抱定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

(機業有)

(54) THE: USE OF POLYPEPTIDE

(71) 出版人 (米国を除く全ての指定国について)! 供出薬品 工業株式会社 (TANEDA CHEMICAL INDUSTRIES, (30) 優先権データ: 特額2000-247968 2000年8月10日(10.08.2000) JP

(54) 発明の名称: ポリペプチドの用途

(57) Abstract: Use of a polypeptide having a ligand activity to sensory epithelium neuropeptide-like receptor (SFNR) which is a 0 protein-coupled receptor protein and DNA encoding the same. Drugs against autention delicit disorder or merculopsy cuntaining the pupper applying the ligand activity to SENR or it shall an activity of serveraining the pupper applying the ligand activity or sensor and having an activity against autention deficit disorder or marcology, a compound having an activity against autention thereof characterized by using the above-described polypeptide, its precursor protein or its salt.

(57) 要約:

G蛋白質共役型レセプター蛋白質であるSENR (sensory epithe lium neuropeptide-like receptor) に対するリガンド活性を有する ポリペプチドおよびこれをコードするDNAの用途を提供する。さ 

物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性 を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング方法などを提供 にSENRに対するリガンド活性を有するポリペプチドまたはその塩 を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤、上配ポリペプ チド、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を用いることを特 とする杭注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合 WO 02/14513 A1

4 WO 02/14513

DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, QD, QE, GH, GM, HR, HU,
HD, HL, IN IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, UT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SI, TM, FR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, VU, ZA, ZW.

(64) 指定国 (広境): ARIPO 特許 (1811, CBA, KF, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, SW, ユータン下 特許 (AM, AZ, NY, KD, KZ, MD, RU, TI, TNA). ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DB, DN, ES, F1, FR, GR, GR, IE, TT,

LU, MG, NI., FT, SE, TR), OAP! 10 18 (BF, BJ, CF, CG, CT, CM, GA, GN, GQ, GW, MI., MR, NF, SN, TD, TG).

语句公理者型: — 因即這些包含

2文字コード及び他の略語については、定規発行される 各PCTがゼットの範囲に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

W0 02/14513

PCT/3P01/06899

四 首 中

ポリペプチドの用途

技術分野

മ

本部別は、G蛋白質共役型レセプター蛋白質であるGPR 14[SENR (sensory epithelium neuropeptide-like receptor) ルスガナるリガンド活性を有するポリペプチドおよびこれをコードするDNAの用途などに関する。

背景技術

2

多くのホルモンや神経伝達物質は細胞膜に存在する特異的なレセブターを通じて生体の機能を関節している。これらのレセブターの多くは共役している guanine nucleotide-binding protein (以下、G蛋白質と略称する場合がある) の活性化を通じて細胞内のシグナル伝達を行い、また 7 個の膜真通傾成を有する 共通した構造をもっていることから、G蛋白質共役型レセブターあるいは7回膜 真通型レセブターと総称される。

2

オーファンG蛋白質非役型レセブターとして報告されているものの一つにSENRがある(Tal, M. et al., Biochem. Biophya. Res. Commun., 209, 752-759, 1995)。SENRはソマトスタチンレセブター (SSTR4) と低いホモロジーがあるが、そのリガンドが何であるのかはこれまで不明であった。なお、Marchese, A. Genomics, 29, 335-344, 1995)はSENRと同一のレセブターである。最近、この受容体のリガンドがウロテンシンII(urotensin II)であることが複数のグルーブから報告された (Davenport, A.P. and Maguire, J.J., Trends Pharmacol Sci. 21, 80-82,

20

2000)

22

(発明が解決しようとする技術的課題)

発明の開示

中枢神経系、循環器系、生殖器系、免疫系、消化器、泌尿器系器官、感覚器官

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

等で発現しているG蛋白質共役型レセプターであるGPR14 (SENR) に対するリガンドは、医薬として有用であると考えられる。その機能については循環器系に関しての報告 (Amés, R.S., et al., Nature, 401, 282-286, 1999) があるが、それ以外の作用に関する報告はない。

2

(解決手段)

本発明者らは、GPR14(SENR)に対するリガンドをラットの脳室内に投与し、自発的行動量および立ち上がり行動量、高架式十字迷路等の測定を指標に、該レセプター蛋白質(GPR14(SENR))がリガンドとして認識するポリペプチドの作用、機能を明らかにすることに成りした。

2

さらに、本発明者らは、該否性因子であるリガンドを用いて抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物のスクリーニングを行なうことができることを見いだした。

すなわち、本発明は、

15

(1)配列番号:1で数されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤、

(2) 実質的に同一のアミノ酸配列が配列番号:2、配列番号:9、配列番号:10、配列番号:10、配列番号:24、配列番号:26、配列番号:27、配列番号:28または配列番号:29で養されるアミノ酸配列である上配(1)配線の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤、

ន

(3)上記(1)記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAを含有する抗注意大的隣害または抗ナルコレブシー剤、

(4) DNAが配列番号:12、配列番号:13、配列番号:34、配列番号:30、配列番号:20、配列番号:21、配列番号:25、配列番号:30、配列番号:31、配列番号:32または配列番号:33で表される塩基配列を含有するDNAである上記(3)配載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤、

22

(5) 上記(1) 記載のポリペプチドの晳略体タンパク質もしくはそのアミドも

WO 02/14513 PCT/JP01/06899

۳.

しくはそのエステルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプ シー加 (6)配列番号: 7、配列番号: 8、配列番号: 14、配列番号: 17または配列番号: 23で表わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有する上記(5)配銀の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤、配列を含有する上記(5)配銀の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤、

(7)配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するボリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を用いることを特徴とする抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング方法、

2

(8) 配列番号:1で妻されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するボリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を含有してなる抗注着欠 船障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング用キット、

15

(9)上記(7)記載のスクリーニング方法または上記(8)記載のスクリーニング用キットを用いて得られる抗注意欠陥職害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩、

8

 (11) 上記(1) 記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNA と相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドを用いることを特徴とする、注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖診断方法、

22

(12) 上記 (1) 記載のポリペプチドまたは上記 (5) 記載の前駆体タンパク

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗不安、抗うつ、抗不眠、抗렴神分裂症もしくは枯恐怖剤

(13)配列番号:3または配列番号:11で表されるアミノ酸配列を含有する タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩 に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意久陥障害もしくは抗ナルコレブ シーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

s

(14)上記(1)記録のポリペプチドまたは上記(5)記録の前駆体タンパタ質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症

2

(15)配列番号:3または配列番号:11で表されるアミノ酸配列を含有する タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩 に対する抗体を含有することを特徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレブシー または不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断剤、 (16) 配列番号:34で装される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(SNPs)を含有してなる診断剤、

15

(17) 注意欠陥障害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分毀症もしくは恐怖症の診断剤である上記(16) 記載の診断剤、

(18) 配列番号:34で妻される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型 (SNPs) を解析することを特徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断方法、

20

25 (20) GPR14アンタゴニストからなる抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

(21) GPR14アンタゴニストが、式 (1n)

[式中、A・は置換されていてもよいペンゼン原を、B・は置換されていてもよいち~8 員頭を、X・は直衡部分の原子数が1~4の2価の基を、R・は置換されていてもよいアミノ基を、R・は置換されていてもよい環状基を示す]で数される化合物またはその塩である上配(20)配載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

w

(22) GPR14アンタゴニストが、式 (11a) :

[式中、A・ は置換差R・以外にさらに置換基を有していてもよいペンゼン環を、B・は置換されていてもよい5~8員環を、X・は直鎖部分の原子数が1~4の2価の基を、R・・は置換されたアミノ遊を、R・・は置換されていてもよい環状法を、R・・は置換されていてもよいが環状法、ニトロ基、ハログン原子、置換されていてもよいアミノ基または式、R・エッ・一で表される場(式中、Y・は酸素原子または酸化されていてもよい硫質原子を、R・・は置換されていてもよい硫質原子を、R・・は置換されていてもよい硫酸原子を、R・・は置換されていてもよい硫酸原子を、R・・は電換されていてもよい硫酸原子を、R・・は電換されていてもよい硫酸原子を、R・・は電換されていてもよい硫酸原子を、R・・は電換されていてもよい硫酸が不安、まず、各示す」で数される化合物またはその塩である上記(20)配載の杭不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

2

2

(23) GPR14アンタゴニストが、式(16);

WO 02/14513

9

PCT/JP01/06899

[式中、Arは置換されていてもよいアリール基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示し、Ri社本類原子または置換されていてもよい炭化本素基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRitArまたはArの置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す]で表される化合物またはその塩である上記(20)記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

(24) GPR14アンタゴニストが、式 (11b) :

$$-N \longrightarrow X \longrightarrow (GH) \xrightarrow{R} Y \longrightarrow (H1b)$$

2

[式中、R! は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアンル基を示し、A環はさらに置換基を有していてもよいペンゼン環を示し、Xは直鎖的分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはA環とおらて、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはA環とはA環の置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいする業業機業環塞を示す」で表される化合物またはその塩である上記(20)記載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤、

9

(25) GPR14アンタゴニストが、式 (1c) :

ន

い炭化水素基または曖換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>3</sup> ° は置換されて たは置換されていてもよい含窒素複葉環基を示し、R<sup>2</sup>。 は置換されていてもよ は直鎖部分を構成する原子の数が1~12のスペーサーを示し、R1 ° およびX [式中、R! \* は水紫原子または置換されていてもよい炭化水紫基を示し、X\* eは結合して収を形成していてもよく、A eは啞換されていてもよいアミノ基ま いてもよい炭化水素基を示し、B・環およびC・環はそれぞれさらに置換されて いてもよいペンゼン原を示す]で表される化合物またはその塩である上記(2

20

- 0) 配億の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤
- (26) 哺乳動物に対して、GRP14アゴニストの有効盘を投与することを特 散とする注意欠陥障害もしくはナルコレプシー予防・治療方法、

2

- (27) 注意欠陥障害もしくはナルコレプシー予防・治療剤を製造するためのG PR14アゴニストの使用、
- (28) 哺乳動物に対して、GPR14アンタゴニストの有効量を投与すること を特徴とする不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療方法、

2

(29) 不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療剤を製造す るためのG P R 1 4アンタゴニストの使用などに関する。

#### 図面の簡単な説明

20

図1は、実施例1における、10 nmol 配列番号:9で表わされるポリペプチド B)図は立ち上がり行助回数の変化を示す (PBS:n=10、配列番号:9 で表わされ の側脳室内投与による自発的行動<u>器の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、</u> るポリペプチド:n=10)

WO 02/14513

PCT/JP01/06R99

室内投与による自発的行動量の変化を示す。A)図は自発的行動量変化を、B)図 は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値士SGMを示す(PBS:n=17、配 図2は、実施例2におけるポリペプチド (配列番号:9) (1 nmol) の側脳 列番号: 9で表わされるポリペプチド:n=10)。

imol)の闽脳室内投与による自発的行動の変化を示す。A)図は自発的行動盘変 図3は、実施例3におけるポリペプチド (配列番号:9) (1 nmolまたは10 (PBS:n=27、配列番号: 9 で接わされるポリペプチド(1 nmol):n=9、配列番 化を、B)図は立ち上がり行動回数の変化を示す。各値は平均値±5504を示す 号: 9で表わされるボリペプチド(10 nmol):n=10)

c

(配列番号:9):n=10、PACAP38:n=8、ジアゼパム+PACAP38:n=8)。 \* p < 0. 図4は、実施例4におけるポリペプチド (配列番号:9) (10 nmol) および 自発的行動量変化におけるジアゼバム(1 mg/kg)の効果を示す。 B)図はポリペプ チド (配列番号: 9) (10 nmol) およびPACAP38 (3 nmol) の側脳室内投与 による累積行動量におけるジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示す。各値は平均値士 BMを示す (ポリペプチド (配列番号:9):n=10、ジアゼパム+ポリペプチド PACAP38 (3 nmol) の闽脳室内投与に対するジアゼパム(1 mg/kg)の効果を示 す。A)図はポリペプチド(配列番号:9) (10 nmol) の側脳室内投与による 05, Dunnett

9

図5は、実施例5の試験で用いた高架式十字迷路の概略図を示す。

8

図6は、実施例5における10nmol ポリペプチド (配列番号:9)の側脳室内 図はOpen armへの進入回数、およびC)図はOpen armでの滞在時間)を示す。各 没与による高架式十字迷路試験の結果 (A)図はClosed armへの進入回数、 直は平均値±SEM(n=9-10)を示す。\*p<0.05, Dunnett

図7は、実施例7におけるポリペプチド (配列番号:9)

25

nmolまたは3 nmol)の側脳室内投与によるホールボード試験の結果を示す。A) 0.1 nmol:n=10、ポリペプチド (配列番号: 9) 0.3 mmol:n=17、ポリペプチド 図は累積自発的行動量 (5分間)を示す。B)図はのぞき込み回数 (5分間) 示す。各値は平均値±SBNを示す (PBS:n=18、ポリペプチド (配列番号:9)

配列番号:9) 3 nmol:n=8)。\*p<0,05,\*\*p<0.01, Dunnett

PCT/JP01/06899

図8は、実施网8におけるポリペプチド (配列番号:9) (10 nmol) およびCRF (1 nmol)の血漿中ACTH量に対する影響を示す (PBS:n=R、ポリペプチド(配列番号:9) 10 nmol:n=7、CRF 1 nmol:n=8)。\*\*p<0.01, Dunnett

## 発明の好ましい実施の形態

ro

2

9

本明和書において、「攻質的に同一」とはポリペプチドまたはタンパグ質の活性、例えば、リガンドと受容体 (GPR14 (SENR)) の結合活性、生型的な特性などが、表質的に同じことを意味する。アミノ酸の置換、欠失、付加あるいは抑入はしばよりペプチドまたはタンペク質の生型的な特性や化学的な特性に大きな変化をもたらさないが、こうした場合その置換、欠失、付加あるいは 抑入を施されたポリペプチドは、そうした場合その置換、欠失、付加あるいは 抑入を施されたポリペプチドは、そうした場合その置換、欠失、付加あるいは 排入のされていないものと実質的に同一であるとされるであろう。 様びミノ酸配列中のアミノ酸の実質的に同一な都かとされるであるう。 非活性 (体水性) アミノ酸 としては、アラニン、ロイシン、イソロイシン、パリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、イソロイシン、パリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メケオニンなどが挙げられる。 極性(中性) アミノ酸としてはグリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミンなどが挙げられる。 極端でもの (機能性) アミノ酸としては、アスパラギン、グルタミンなどが挙げられる。 負電荷をもつ (酸性) アミノ酸としては、アスパラギン酸と グルクミン酸などが挙げられる。

12

2

本務明のポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエヌテルまたはその塩は、GRP14(SENR)に対するリガンドであり、具体的には、配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエヌテルまたはその塩などが挙げられる。以下本明和春中において、本発明のポリペプチドとは、GRP14(SENR)に対するリガンドであるポリペプチドを意味する。

22

本発明のポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩 (以下、単に本発明のポリペプチドと称する場合がある。)、その製造法および用途を以下にさらに詳細に説明する。

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

2

本発明のボリペプチドとしては、福血動物 (例えば、ヒト、モルモット、ラット、マウス、ブケ、ヒツジ、ウシ、サルなど) のあらゆる組織 (例えば、下頭体、 時職、脳、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、筋肉、脂、 消化管、血管、心臓など) または細胞などに由来するボリペブチドであって、配 列番号: 1で養されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列 を含有するボリペブチドであれば如何なるものであってもよい。例えば、本発明 のボリペブチドなどの他に、配列番号: 1で装されるアミノ酸配列を含有するボリ イブチドなどの他に、配列番号: 1で装されるアミノ酸配列を含有するボリ テドと実質的に同質の活性を有するボリペブチド (例えば、配列番号: 2、9、 10、18、19、24、26、27、28または29で養されるアミノ酸配列 を含有するボリペブチドなど)などが挙げられる。実質的に同質 とは、レセブター結合活性などが性質的に同質であることを示す。したがって、 レセブター結合活性などが性質的に同質であることを示す。したがって、 レセブター結合活性などが性質的に同質であることを示す。したがって、 レセブター結合活性などが性質的に同質であることを示す。したがって、

2

配列番号:1で扱わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列としては、例えば、配列番号:1で表わされるアミノ酸配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらに好ましくは約80%以上、なかでも好ましくは約80%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列などが挙げられる。

2

15

また、配列番号:1で装わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列 としては、Q砲列番号:1で養わされるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは、1~5個程度、より好ましくは1~3個程度、さらに好ましくは1~2個 2個)のアミノ酸が久失したアミノ酸配列、②配列番号:1で表わされるアミノ酸配列に1または2個以上(好ましくは、1~20個程度、より好ましくは1~12個程度、より好ましくは1~12個程度、より好ましくはでは1~12個程度、よりびましくはでは1~3個程度、よりびましくは1~3個程度、よりが他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または④それらを相個)のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたアミノ酸配列、または④それらを相

するポリペプチドのN末端から3番目のアミノ酸(Thr)が他のアミノ酸(例、 挙げられる。なかでも、配列番号:1で表されるアミノ酸配列を含有するポリペ るポリペプチドとして具体的には、配列番号:1で妻されるアミノ酸配列を含有 プチドのN末端から3番目のアミノ酸 (Thr) がProに置換されているアミ 配列番号:1 で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有す His, Asp, Glu) に置換されているアミノ酸配列を含有するポリペプチドなどが Ala, Leu, Ile, Val, Pro, Phe, Trp, Met, Gly, Ser, Cys, Tyr, Asn, Gln, Arg, Lys, み合わせたアミノ酸配列を含有する蛋白質なども用いられる。

ß

ノ酸配列を含有するポリペプチドとして (1) ①N末端にグルタミン残基または ピログルタミン酸残基を有し、②配列番号:18で表されるアミノ酸配列のN末 を含有し、<br />
③14~17個のアミノ酸残基からなるポリペプチドのN末端にさら 協から第8番目 (Ala) から第17番目 (Ile) までのアミノ酸配列を含有し、③ 14~17個のアミノ酸残基からなるポリペプチドや (2) UN未端にグルタミ に④3~10個のアミノ酸残基が付加されたポリペプチドなどが好ましい例とし 別の態様として、配列番号:1で安されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミ 欧配列のN末端から第8番目 (Ala) から第17番目 (IIe) までのアミノ酸配列 ン残基またはピログルタミン酸残基を有し、②配列番号:18で衰されるアミノ

20

(3) 配列番号:9で妻されるアミノ酸配列、(4) 配列番号:10で妻される 号:19で表されるアミノ酸配列、(7)配列番号:24で表されるアミノ酸配 (8) 配列番号:26で表されるアミノ酸配列、(9) 配列番号:27で要 アミノ酸配列、(5)配列番号:18で袰されるアミノ酸配列、(6)配列番 本明細書におけるポリペプチドはペプチド標記の慣例に従って左端がN末端 (アミノ末端)、右端がC末端 (カルボキシル末端) である。 (1) 配列番号 1で表されるアミノ酸配列、(2)配列番号:2で表されるアミノ酸配列、

22

WO 02/14513

2

PCT/JP01/06899

されるアミノ酸配列、 (10) 配列番号:28で表されるアミノ酸配列、 (1

\*アルキル基、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC3-8シクロアルキル基、 1)配列番号:29で表されるアミノ低配列などを含有するポリペプチドはC来 ンズヒドリルなどのフェニルーC,-3アルキル、もしくはαーナフチルメチルな )またはエステル(-COOR)の何れであってもよい。エステルのRとしては、例え ばメチル、エチル、nープロピル、イソプロピルもしくはnープチルなどのC, フェニル、aーナフチルなどのCo-1oアリール基、ペンジル、フェネチル、ベ 端がカルボキシル基 (-COOH)、カルボキシレート(-COO<sup>−</sup>)、アミド (-CONH どのαーナフチルーC1-2アルキルなどのC7-14アラルキル基のほか、経口用 エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などが挙げられる。

D

翼、ギ酸、プロピオン酸、ファル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、 **均に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸(例** えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸)との塩、あるいは有機酸(例えば、酢 リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)との 本発明のポリペプチドの塩としては、生理学的に許容される塩基 (例えばアル カリ金属など)や酸(有機酸、無機酸)との塩が用いられるが、とりわけ生理学 塩などが用いられる。

12

2

/酸配列 (配列番号:2)を含有するポリペプチドおよび配列番号:1で表され

るアミノ酸配列を含有するポリペプチドのN末端から3番目のアミノ酸 (Th

2

r) がSerに置換されているアミノ酸配列(配列番号:9)などが好ましい例

とした挙げられる。

12

本発明のポリペプチドは、WO 00/32627、WO 00/31265、WO 99/36266また 14時顧2000-211996号などに記載の方法に準じて製造できる。

2

- 具体的には、本発明のポリペプチドは、温血動物の組織または細胞からポリペ プチドを精製する方法によって製造することもできるし、後に配倣するのポリペ プチド合成法に準じて製造することもできる。また、後に配載するポリペプチド をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによっても製造するこ
- 温血動物の組織または細胞から製造する場合、温血動物の組織または細胞をホ ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニ ティークロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせることにより **ドジナイズした後、酸、有機溶媒などで抽出を行い、酸抽出液を、塩析、透析、** 惰製単碟することができる。

PCT/JP01/06899

~

上記したように本発明のポリペプチドは、自体公知のポリペプチドの合成法に 従って、あるいは本発明のポリペプチドを含有するポリペプチドを適当なペプチ ダーゼで切断することによって製造することができる。ペプチドの合成法として は、例えば固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、本発明 のポリペプチドを構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合 させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を配離することにより目的のペプチ ドを製造することができる。公知の箱合方法や保護基の配離としては例えば、以 下の①~⑥に配載された方法が挙げられる。

ф

S

DM. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide

10 Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)

②SchrooderおよびLuebke、ザベブチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)

③泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸簪(株) (1975年)

⑥欠島治明・および榊原俊平、生化学実験講座 1、タンパク質の化学IV、205、

12

15 (1977年)

⑤矢鳥治明監修、被医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の精製法、例えば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明のボリペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られるボリペプチドが遊離体である場合は、公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって適当な塩に変換することができる。

23

ボリペプチドのアミド体は、アミド形成に適した市阪のペプチド合成用植脂を用いることができる。そのような樹脂としては倒えば、クロロメチル樹脂、ヒドロキンメチル樹脂、ペンズヒドリルアミン樹脂、オーメデルペンズヒドリルアミン樹脂、カーベンジルオサンベンジルアルコール樹脂、カーメチルペンズヒドリルアミン樹脂、ガリアカリルアミド樹脂、カー(2,4・ジメトキシフェニルーヒドロキシメチル)フェノキシ曲脂、4ー(2,4・ジメトキシフェニルーEドロキシメチル)フェノキシ増脂、4ー(2,4・ジメトキシフェニルーEドロキシメチンコニノキシ増脂などを挙げることができる。このような樹脂を用い、αーアミノ

52

22

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

基と側鎖官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とするペプチドの配列通りに、 自体公知の各種縮合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂からペ プチドを切り出すと同時に各種保護基を除去し、必要に応じて高希釈溶液中で分 子的ジスルフィド結合形成反応を実施し、目的のポリペプチドを取得する。 上記した保護されたアミノ酸の縮合に関しては、ペプチド合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、カルボジイミド類がよい。カルボジイミド類としてはDCC、N.N<sup>\*</sup>ジインプロビルカルボジイミド、N・エチル・N<sup>\*</sup>(3・ジメチルアミノプロビル)カルボジイミドなどが挙げられる。これらによる活性化にはラセミ化抑制添加剤(例えば、HOBt、HOOBtなど)とともに保護されたアミノ酸を直接樹脂に添加するかまたは、対称破無木物またはHOBtエステルあるいはHOOBtエステルとしてあらかじめ保護されたアミノ酸の活性化を行ったのちに増脂に添加することができる。保護されたアミノ酸の活性化を伸加との複合に用いられる溶媒としては、ペプチド箱合反応に使用しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。例えばN, Nージメチルホルムアミド、N,

2

Nージメチルアセトアミド、Nーメチルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、トリフルオロエタノールなどのアルコール類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジンなどのフルコール類、ジメキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類の下に大力の適宜の混合物などが用いられる。反応温度はペプチド結合形成反応に使用され得ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約ー20℃~50℃の範囲から適宜選択される。活性化されたアミノ酸核導体は通常1.5ないし4倍過剰で用いられる。コンヒドリン反応を用いたテストの結果、箱合が不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく結合反応を繰り返すことにより十分な箱合を行うことができる。反応を繰り返しても十分な箱合が得られないときには、無水酢酸またはアセチルイミダゾールを用いて未反応アミノ酸をアレンとには、無水酢酸またはアセチルイミダブールを用いて未反応アミノ酸をア

ន

原やアミノ酸のアミノ基の保護巷としては、例えば、Z、Boc、ターシャリーペンチルオキシカルポニル、イソポルニルオキシカルポニル、4ーメトキシベン

セチル化して、後の反応に影響を及ぼさないようにすることができる。

ジルオキシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフ ルオロアセチル、フタロイル、ホルミル、2ーニトロフェニルスルフェニル、ジ フェニルホスフィノチオイル、Fmocなどが挙げられる。カルボキシル基の保護 基としては、例えばRとして上記したC<sub>1-8</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル 基、C<sub>7-14</sub>アラルキル基の他、2ーアダマンチル、4ーニトロベンジル、4ー メトキシベンジル、4ークロロベンジル、フェナシル基およびペンジルオキシカ ルボニルヒドラジド、ターシャリーブトキシカルボニルヒドラジド、トリチルヒ ドラジドなどが挙げられる。

ß

セリンおよびスレオニンの水酸基は、例えばエステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては例えばアセチル基などの低級アルカノイル基、ペンプイル基などのアロイル基、ペンジルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などの炭素から誘導される基などが挙げられる。また、エーテル化に適する基としては、例えばベンジル基、テトラヒドロビラニル基、ターシャリーブチル基などである。

2

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、例えばBal、Cl.-Bal、2ーニトロペンジル、Br.Z、ターシャリーブチルなどが挙げられる。

12

12

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、Tos、4-メトキシ2,3,6-トリメチルペンゼンスルホニル、DNP、ペンジルオキシメチル、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが挙げられる。

2

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、例えば対応する酸熊水物アジド、活性エステル [アルコール (例えば、ペンタクロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4,5-トロフェノール、シアノメチルアルコール、バラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、N-ヒドロキシフタルイミド、HOBt) とのエステル] などが挙げられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、例えば対応するリン酸アミドが挙げられる。

保護基の除去(脱離)方法としては、例えばPd晶あるいはPd炭などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無木フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ど

22

WO #2/14513

PCT/JP01/06899

リジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる選元なども挙げられる。上記砂処型による脱離反応は一般に一20℃~40℃の温度で行われるが、砂処理においてはアニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、バラクレゾール、ジメチルスルフィド、1,4プタンジチオール、1,2・エタンジチオールのようなカチオン捕捉剤の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリブトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2・エタンジチオール、1,4プタンジチオールなどの存在下の破処理による脱保穂以外に、希水酸化ナトリウム、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

Ω

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護および保護基、ならびにその保護 基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の基あるいは公知の手段から適宜選択しうる。

2

ボリペプチドのアミド体を得る別の方法としては、まず、カルボキシル末端アミノ酸のαーカルボキシル基をアミド化した後、アミノ基側にペプチド鎖を所望の鎖長まで近ばした後、鞍ペプチド鎖のN末端のαーアミノ基の保護基のみを除いたペプチド(またはいたペプチドとC末端のカルボキシル基の保護基のみを除いたペプチド(またはアミノ酸)とを製造し、この両ペプチドを上記したような混合溶媒中で縮合させる。箱合反応の群御については上記と同様である。箱合により得られた保護ペプチドを精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の租ボリペプチドを特製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の租ボリペプチドを得多ことができる。この租ボリペプチドは既知の各種精製手段を用いて精製し、主要画分を凍結や繰することで所望のボリペプチドは長知の各種精製手段を用いて精

8

ポリペプチドのエステル体を得るにはカルボキシ末端アミノ酸のαーカルボキシル基を所望のアルコール類と縮合しアミノ酸エステルとした後、ポリペプチドのアミド体と同様にして所望のポリペプチドのエステル体を得ることができる。

25

本発明のポリペプチドとしては、上記した配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有し、酸ポリペプチドと同様の作用、例えば抗注意久陥障害、抗ナルコレプシー作用などを有しているもので

\_

あれば、どのようなポリペプケドであってもよい。このようなポリペプチドとしては例えば、上記した配列番号:2、9、10、18、19、24、26、27、28または29で表されるアミノ酸配列を有するペプチドを挙げることができる。本発明のポリペプチドをコードするDNAとしては、配列番号:1で表されるアミノ酸配列を合有するポリペプチドをコードするDNAを含有するのののできて酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAであればいかなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した組織・細胞由来の。DNA、上記した組織・細胞由来の。DNA、上記した組織・細胞由来の、DNA、上記した組織・細胞はない。ライブラリーに使用するペクターはバクテリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した組織・細胞よりRNA面分を開製したものを用いて直接Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT・PCR法と略称する)によって増幅することもできる。

S

2

12

9、10、18、19、24、26、27、28または29で表されるアミノ酸 ペプチドをコードするDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:1 2 で扱される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列番号:9 で要され るアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAと しては、例えば、配列番号:13で褒される塩基配列を含有するDNAなどが挙 ドするDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:34で表される塩 ば、配列番号:20で表される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列 断号:19で表されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNA を含有するDNAとしては、例えば、配列器号:21で表される塩基配列を含有 するDNAなどが挙げられ、配列番号:24で表されるアミノ酸配列を含有する ここで、配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一の 基配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列番号:18で妻されるアミノ酸配 別を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとしては、例え げられ、配列番号:10で表されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコー 配列などが挙げられるが、配列番号:2で投されるアミノ酸配列を含有するポリ アミノ酸配列を含有するポリペプチドとしては、上配のとおり、配列番号:2、

2

22

ន

WO 02/14513

ボリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:25で養される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列部号;26で殺されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:27で投されるアミノ酸配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列番号:27で投されるアミノ酸配列を含有するNNAとしては、例えば、配列番号;31で扱される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列番号;28で波されるアミノ酸配列を含有するDNAなどが挙げられ、配列番号;28で波されるアミノ酸配列を含有するDNAなどが挙げられ、、他別は、配列番号;32で接される塩基配列を含有するDNAなどが挙げらは、例えば、配列番号;32で接される塩基配列を含有するDNAなどが挙げらは、例えば、配列番号;32で接される塩基配列を含有するDNAなどが挙げら

G

るDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:33で装される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられる。 配列番号:1で衰されるアミノ酸配列と英質的に同一のアミノ酸配列を含有す

配列番号:29で按されるアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードす

بخ

2

配列番号:1で表されるアミノ配配列と英質的に同一のアミノ配配列を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:12、13、34、20、21、25、30、31、32または33で装きわら加基配列と約80%以上、労ましくは約90%以上、さらに好ましくは約96%以上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが挙げられる。

15

また、配列番号:1で接されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含有するボリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとしては、例えば、 ①配列番号:12、13、34、20、21、25、30、31、32または3 3で設される塩基配列中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、好ま しくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)の塩基が欠失した塩 基配列、②配列番号:12、13、34、20、21、25、30、31、32 または33で接される塩基配列中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、好ま 成、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)の塩基が付 加した塩基配列、③配列番号:12、13、34、20、21、25、30、3 1、32または33で接される塩基配列中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)の塩基が付 加した塩基配列、④配列番号:12、13、34、20、21、25、30、3 1、32または33で接される塩基配列中の1または2個以上(好ましくは1~30の程度、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)の

④配列番号:12、13、34、20、21、25、 31、32または33で表される塩基配列中の1または2個以上(好まし ントな条件下で配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同 は実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAに対 とハイブリッド形成しないが、同一アミノ酸配列をもつポリペプチドをコードす るDNAなどが用いられる。ハイブリダイゼーションは、自体公知の方法あるい はそれに準じた方法に従って行うことができる。上配ストリンジェントな条件と くは1~3の個程度、好ましくは、1~1の個程度、さらに好ましくは1または 2個)の塩基が他の塩茶で配換された塩基配列、または⑤それらを組み合わせた −のアミノ酸配列を含有するポリペプチドをコードするDNAに対する結合能を 塩基配列を含有するDNAなども含まれる。より具体的には、(1)ストリンジェ する結合能を有するDNAを含有するDNAおよび(1)に定められているDNA (2)遺伝コードの縮重のため配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしく 150mM NaCl, 10mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 1mM EDTA pH7.4)、5×デンハート 有するDNAを含有するDNAとハイブリダイズする哺乳動物由来のDNA、 しては、例えば42℃、50%ホルムアミド、4×SSPE(1×SSPE= 容液、0.1%SDSである。 塩基が挿入された塩基配列、

2

ໝ

配列番号:1 で装されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸 配列を含有するポリペプチドをコードするDNAを含有するDNAとハイブリダ 5、30、31、32または33で表される塩基配列と約70%以上、好まし くは約80%以上、さらに好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以 イズするDNAとしては、例えば、配列部号:12、13、34、20、21、 上の相同性を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

ន

本発明のポリペプチドをコードするDNAは以下の遺伝子工学的手法によって も製造することができる。

22

は、本発明のポリペプチドをコードするDNAの塩基配列の部分塩基配列を有す る合成DNAプライマーを用いて自体公知のPCR法によって上配DNAライブ 本発明のポリペプチドを完全にコードするDNAのクローニングの手段として ラリー等から目的とするDNAを増幅するか、または適当なベクターに組み込ん

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

ಜ

だDNAを例えば本発明のポリペプチドの一部あるいは全領域を有するDNA断 牛もしくは合成 DNA を用いて標識したものとのハイブリダイゼーションによっ て強別することができる。ハイブリダイゼーションの方法は、例えば

Press, 1989) に記載の方法などに従って行われる。また、市販のライブラリー

ω

Molecular Cloning (2 nd ed.; J. Sambrook et al., Cold Spring Harbor Lab.

まま、または所望により制限酵素で消化したり、リンカーを付加したりして使用 クローン化された本発明のポリペプチドをコードするDNAは目的によりその することができる。 抜DNAはその5'未蟷倒に翻駅開始コドンとしてのATG を有し、また3)末端側には翻訳終止コドンとしてのTAA、TGAまたはTA を使用する場合、添付の使用説明書に記載の方法に従って行う。

Gを有していてもよい。これらの翻駅開始コドンや翻訳終止コドンは、適当な合

2

**丸DNAアダプターを用いて付加することもできる。** 

本発明のポリペプチドの発現ベクターは、例えば、(イ)本発明のポリペプチ ドをコードするDNAから目的とするDNA断片を切り出し、(ロ)核DNA断 片を適当な発現ペクター中のプロモーターの下流に連結することにより製造する ことができる。

15

15

ベクターとしては、大腸菌由来のプラスミド (例、pBR322, pBR32 pTP5, pC194)、酵母由来プラスミド (例、pSH19, pSH15) 5, pUC12, pUC13)、枯草菌由来のプラスミド(例、pUB110, **スファージなどのパクテリオファージ、レトロウイルス、ワクシニアウイルス、**  本発明で用いられるプロモーターとしては、遺伝子の発現に用いる宿主に対応 ノて適切なプロモーターであればいかなるものでもよい。

ベキュロウイルスなどの動物ウイルスなどが用いられる。

8

形質転換する際の宿主が動物細胞である場合には、SV40由来のプロモータ ックプロモーター、サイトメガロウイルスプロモーター、SRaプロモーター ー、レトロウイルスのプロモーター、メタロチオネインプロモーター、

25

どが利用できる。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、 trpプロモーター、 T7プロモーター、1acプロモーター、recAプロモーター、APLプロモ -ター、Ippプロモーターなどが、宿主がバチルス属菌である場合は、SPO

2

WO 02/14513

22

PCT/JP01/06899

1プロモーター、SPO2プロモーター、penPプロモーターなど、宿主が酵母である場合は、PHO5プロモーター、PGKプロモーター、GAPプロモーター、ADH1プロモーター、GALプロモーターなどが好ましい。宿主が昆虫細胞である場合は、ポリヘドリンプロモーター、P10プロモーターなどが好ま

ß

発現ベクケーには、以上の他に、所望によりエンハンサー、スプライシングングナル、ポリA付加シグナル、強択マーカー、SV4の複製オリジン(以下、SV40の r 1 と略称する場合がある)などを含有しているものを用いることができる。選択マーカーとしては、例えば、ジセドロ薬酸温元酵素(以下、d h f r と略称する場合がある)遺伝子 【メントレキセート(MTX)耐性」、アンピシリン耐性遺伝子(以下、A m p r と略称する場合がある)、ネオマイシン耐性遺伝子(以下、N n o と略称する場合がある、G 4 1 8 耐性)等が挙げられる。特に、CHO(d h f r -)和配を用いてDHFR遺伝子を選択マーカーとして使用する場合、テミジンを含まない倍地によっても選択できる。

으

2

また、必要に応じて、宿主に合ったシグナル配列を、ボリベブチドまたはその 部分ペブチドのN端末側に付加する。宿主がエシェリヒア属菌である場合は、 phoA・シグナル配列、OmpA・シグナル配列などが、宿主がパチルス屑菌である場合は、αーアミラーゼ・シグナル配列、サブチリシン・シグナル配列などが、 宿主が酵母である場合は、メイテイングファクターα(MFa)・シグナル配列、 インベルターゼ・シグナル配列など、宿主が動物細胞である場合には、例えばインシュリン・シグナル配列、αーインターフェロン・シグナル配列、抗体分子・

8

- アンュリン・シクナル配列、αーインターフェロン・シクナル配列、抗体分子・シグナル配列などがそれぞれ利用できる。 このようにして構築されたポリペプチドをコードするDNAを含有するベクターを用いて、形質転換体を製造することができる。
- 宿主としては、例えばエシェリヒア属菌、パチルス属菌、酵母、昆虫または昆虫細胞、動物細胞などが用いられる。

32

エシェリヒア属菌としては、エシェリヒア・コリ(Bscherichia coli)K12・DH1 [プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー(Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 6

0卷, 160(1968)), JM103 (スクイレック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acids Research), 9卷, 309(1981)), JA221 (ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー (Journal of Molecular Biology) ], 120卷, 517(1978)), HB101 (ジャーナル・オブ・モレキュラー・バイオロジー, 41巻, 459(1969)), C600 (ジェネティックス

G

(Genetics), 39巻, 440(1954)) などが用いられる。 バチルス両菌としては、例えばバチルス・サチルス (Bacillus subtilis) M I 114 [ジーン, 24巻, 255(1983)], 207-21 [ジャーナル・オ ブ・パイオケミストリー (Journal of Biochemistry), 95巻, 87(198 酵母としては、例えばサッカロマイセス セレビジエ (Saccharomyces cerevisiae)AH22, AH22R-, NA87-11A, DKD-5D, 20B-12などが用いられる。

4)] などが用いられる。

2

| 昆虫とじては、例えばカイコの幼虫などが用いられる (前田ら、ネイチャー(Nature) , 3 1 5巻, 5 9 2(1 9 8 5)]。

19

昆虫細胞としては、例えば、ウイルスがAcNPVの場合は、夜盛帆の幼虫巾来株化細胞 (Spodoptera frugiperda cell; Sf細胞)、Trichoplusia niの中間由来のMG 1細胞、Trichoplusia niの中間由来のMG 1細胞、Trichoplusia niの中間由来のMG 1細胞、Trichoplusia niの中間由来のMG 1細胞、Trichoplusia niの中間のおいる 2 2 2 1 和来のHigh Five Tw細胞、Mamestra brassicae由来の細胞またはEstigmena accea由来の細胞などが用いられる。ウイルスがBmNPVの場合は、蛋白来株化細胞(Bombyx mori N; BmN細胞)などが用いられる。核Sf細胞としては、例えば、Sf 9細胞(ATCC CRL1711)、Sf 2 1細胞(以上、Vaughn, JL.ら、イン・ヴィトロ(in Vitw)、13巻、2 1 3 - 2 1 7 頁(19 7 7年)1などが用いられる。

8

**動物細胞としては、例えばサルCOSー7細胞、Vero細胞、チャイニーズハムスター細胞CHO、DHFR遺伝子欠投チャイニーズハムスター細胞CHO(dhfr:CHO細胞)、マウスし細胞、マウス3T3細胞、マウスミエローや細胞、ヒトHEK293細胞、ヒトFL細胞、293細胞、C127細胞、BALB3T3細胞、Sp-2/O細胞などが用いられる。** 

55

エシェリヒア属菌を形質転換するには、例えばプロシージングズ・オブ・ザ・

PCT/JP01/06899

ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A) , 69巻, 2110(1972)やジーン (Gene) , 17巻, 107(1982)などに配載の方法に従って行なわれる。 バチルス属菌を形質転換するには、例えばモレキュラー・アンド・ジェネラル・ジェネティックス (Molecular & General Genetics) , 168巻, 111 (1979)などに記載の方法に従って行われる。

ഹ

酵児を形質転抜するには、例えばプロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. U S A), 7 5 巻, 1 9 2 9(1 9 7 8)に記憶の方法に従って行なわ

昆虫和胞または昆虫を形質転換するには、例えばパイオ/テクノロジー(Bio/Technology),6巻,47-55頁(1988年)などに配敬の方法に従って行なわれる。

2

動物細胞を形質転換するには、例えばヴィロロジー (Virology) , 52巻,56(1973)に配娘の方法に従って行なわれる。

15

発現ペクケーの細胞への導入方法としては、例えば、リポフェクション法 [Felgmer, P.L. et al. プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) . 8 4 巻, 7 4 1 3 頁(1987年)]、リン酸カルシウム法(Graham, F. L. and van der Eb, A. リグイロロジー (Virology) , 5 2 巻, 4 5 6 - 4 6 7 頁(1973年)]、電気穿孔法(Nuemann, E. et al. エンボ・ジャーナル(EMBO J.) , 1巻, 8 4 1 - 8 4 5 頁(198 2 年)] 等が挙げられる。

2

このようにして、本発明のポリペプチドをコードするDNAを含有する発現ペクターで形質転換された形質転換体が得られる。 なお、動物細胞を用いて、本発明のポリペプチドを安定に発現させる方法としては、上記の動物細胞に導入された発現ペクターが染色体に組み込まれた細胞をクローン選択によって選択する方法がある。具体的には、上記の選択マーカーを

22

**指標にじて形質転換体を選択する。さらに、このように選択マーカーを用いて得** 

られた動物細胞に対して、繰り返しクローン強択を行なうことにより本発明のポリペプチドの高発現能を有する安定な動物細胞株を得ることができる。また、d h f r 遺伝子を選択マーカーとして用いた場合、MTX發度を徐々に上げて搭巻し、耐性株を選択することにより、d h f r 遺伝子ともに、本発明のポリペプチド等をコードするDNAを細胞内で増幅させて、さらに高発現の動物細胞株を得ることもできる。

S

上記の形質転換体を本発明のポリペプチドをコードするDNAが発現可能な条件下で培養し、本発明のポリペプチドを生成、蓄積せしめることによって、本発明のポリペプチドを生成、蓄積せしめることによって、本発明のポリペプチドを製造することができる。

2

宿主がエジェリヒア属菌、バチルス属苗である形質転換体を培養する際、培養 に使用される培地としては液体培地が適当であり、その中には膝形質転換体の生 育に必要な炭素酸、窒素酸、無機物その他が含有せしめられる。炭素顔としては、 例えばグルコース、デキストリン、可溶性穀粉、ショ糖など、窒素顔としては、 例えばアンモニウム塩類、硝酸塩類、コーンスチーブ・リカー、ペプトン、カゼ イン、内エキス、大豆粕、パレイショ抽出液などの無限または有機物質、無線物 としては例えば塩化カルシウム、リン酸二水蒸ナトリウム、塩化マグネシウムな どが挙げられる。また、酵母エキス、ヒタミン類、生長促進因子などを添加して もよい。培地のpHは約5~8が望ましい。

12

エシェリヒア属菌を培養する際の培地としては、例えばグルコース、カザミノ酸を含むM 9 培地 (ミラー (Miller) , ジャーナル・オブ・エクスペリメンツ・イン・モレキュラー・ジェネティックス (Journal of Experiments in Molecular Genetics) , 431-433, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1972) が好ましい。ここに必要によりプロモーターを効率よく働かせるために、例えば38-インドリルアクリル酸のような薬剤を加えること

2

宿主がエシェリヒア属菌の場合、培養は通常約15~43℃で約3~24時円行い、必要により、通気や機枠を加えることもできる。

22

宿主がパチルス風菌の場合、培養は通常約30~40℃で約6~24時間行ない、必要により通気や撹拌を加えることもできる。

PCT/JP01/06899

u c

ルダー (Burkholder) 最小培地 (Bostian, K. L. ら、プロシージングズ・オ

宿主が酵母である形質転換体を培養する際、培地としては、例えばパークホー

ブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・コーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sai. U S A) , 77巻, 4505(1980)] や0.

5%カザミノ酸を含有するSD培也 (Bitter, G.A. ち、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ザ・コーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), 81巻, 5330 (1984)] が挙げられる。培地のpHは約5~8に調整するのが好ましい。培養は通常約20℃~35℃で約24~72時間行い、必要に応じて通気や境体を加える。

S

宿主が昆虫和脳である形質症機体を培養する際、培地としては、Grace's Insect Medium (Grace, T.C.C, ネイチャー (Nature),195,788(1962)) に非動化した10%ウシ血清等の添加物を適宜加えたものなどが用いられる。培地のPHは約6.2~6.4に関粋するのが好ましい。培養は通常約27℃で約3~5日何行い、必要に応じて通気や撹拌を加える。

2

宿主が動物和胞である形質転換体を培養する際、特地としては、例えば約5~20%の胎児牛血清を含むMEM培地(サイエンス(Science)、122巻、501(1952)]、DMEM培地(ヴィロジー (Virology)、8巻、396(1959)]、RPM1 1640培地(ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・メディカル・アンシエーション (The Journal of the American Medical

2

20 Association) 199巻、519(1967))、199格地 (プロシージング・オブ・ザ・ソサイエティ・フォー・ザ・バイオロジカル・メディスン

(Proceeding of the Society for the Biological Medicine) , 73巻, 1(1950) などが用いられる。 p Hは約6~8であるのが好ましい。培養は通常約30℃~40℃で約15~60時間行い、必要に応じて通気や視枠を加える。

特にCHO(dhfu-)和設およびdhfuを存不を選択マーカーとして用いる場合には、チミジンをほとんど含まない透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地を用いるのが好ましい。

53

上記俗養物から本発明のポリペプチドを分離精製するには、例えば下記の方法 こより行なうことができる。

本発明のポリペプチドを培養菌体あるいは細胞から加出するに際しては、培養後、公知の方法で菌体あるいは細胞を集め、これを適当な緩衝液に懸過し、超音数、リンチームおよび/または凍結整解などによって菌体あるいは細胞を破壊したのち、遠心分解やる過によりポリペプチドの粗抽出液を得る方法などが適宜用い得る。緩衝液の中に尿森や塩酸グアニジンなどのタンパク変性剤や、トリトンX-100(登録商馬。以下、TMと省略することがある。)などの界面活性剤が含まれていてもよい。

c

培養液中にポリペプチドが分泌される場合には、培養終了後、自体公知の方法 で菌体あるいは細胞と上清とを分離し、上清を集める。

2

このようにして得られた培養上帯、あるいは抽出液中に含まれる本発明のボリペプチドの精製は、自体公知の分離・精製法を適切に組み合わせて行なうことができる。これらの公知の分離、精製法としては、塩析や溶媒状酸法などの溶解度を利用する方法、透析法、限外ろ過法、ゲルろ過法、およびSDSーボリアクリルアミドゲル電気泳動法などの主として分子量の差を利用する方法、イオン交換クロマトグラフィーなどの荷電の差を利用する方法、アフィニティークロマトグラフィーなどの特異的規和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの特異的規和性を利用する方法、逆相高速液体クロマトグラフィーなどの導体性の差を利用する方法、等種点電気泳動法やクロマトフォーカシングなどの等電点の差を利用する方法、等種点電気泳動法やクロマトフォーカシングなどの等電点の差を利用する方法などが用いられる。

12

かくして得られる本発明のポリペプチドが遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、遊離体または他の塩に変換することができる。

ន

なお、組換え体が産生する本発明のポリペプチドを、精製前または精製後に適当な蛋白体的酵素を作用させることにより、任意に修飾を加えたり、ポリペプチドを部分的に除去することもできる。蛋白体的酵素としては、例えば、トリプシン、キモトリプシン、アルギニルエンドペプチダーゼ、プロテインキナーゼ、グリコシダーゼなどが用いられる。

22

かくして生成する本発明のポリペプチドの存在は特現抗体を用いたエンザイムイムノアッセイなどにより測定することができる。

本発明のポリペプチドをコードするDNAまたは本発明のポリペプチドは、抗 **中分裂症もしくは抗恐怖剤などの医薬の開発、組換え型レセブタータンパク質の 注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗粕** 発現系を用いたレセプター結合アッセイ系の開発と医薬品候補化合物のスクリー ニング、遺伝子治療等に用いることができる。

ター結合アッセイ系によって、ヒトなどの温血動物に特異的なGPR14 (SE 特に、後に記憶する組換え型GPR14(SENR)の発現系を用いたレセブ ゴニストまたはアンタゴニストを各種疾病の予防・治療剤などとして使用するこ NR)アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングすることができ、眩ア

とができる。

2

として有用である。本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAは、例 筋環器系、心臓、腎臓、泌尿器系または感覚器自系などで発現しているGPR I 4 (SENR) がリガンドとして認識するものであるので、安全で低毒性な医薬 えば注意欠陥障害もしくはナルコレプシーなどの疾病の治療・予防剤として用い さらに、本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAは中枢神経系、 ることができる。

15

本発明のポリペプチドまたはそれをコードするDNAを上記の医薬として使用 する場合、常套手段に従って製剤化することができる。例えば、必要に応じて瞭 女や腸溶性被膜を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤 などとして経口的に、あるいは木もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との 無菌性溶液、または騒濁液剤などの注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、 核化合物またはその塩を生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、ベヒクル、 坊腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製薬実施に要求される単 位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤における 有効成分量は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。

8

**一などの適当なベクターに挿入した後、常套手段に従って実施することができる。** 本発明のDNAを用いる場合は、該DNAを単独またはレトロウイルスベクタ ー、アデノウイルスベクター、アデノウイルスアソシエーテッドウイルスペクタ 錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、例えばゼラチ

22

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

産出植物油などを溶解または懸濁させるなどの通常の製剤実施にしたがって処方 リンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤 ルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸などのような **膨化剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、ショ糖、乳糖またはサッカ** などが用いられる。悶剤単位形態がカプセルである場合には、上配タイプの材料 こさらに油脂のような液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成 幼は社射用水のようなベヒクル中の活性物質、胡麻油、椰子油などのような天然 ン、コーンスターチ、トラガントガム、アラピアゴムのような結合剤、結晶性セ することができる。

40

0)などと併用してもよい。柏性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、溶 注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を 含む等摂液(例えば、ローソルビトール、ローマンニトール、塩化ナトリウムな 腎補助剤として安息香酸ペンジル、ペンジルアルコールなどと併用してもよい。 ル)、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルペート80 (TM) 、HCO-5 2) などが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール(例えばエタノー v) 、ポリアルコール (回えばプロピレングリコール、ポリコチレングリコー

2

15

(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど) 、安定剤 (例えば、ヒ ト血消アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ペンジァ また、緩衝剤(例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤 アルコール、フェノールなど)、 酸化防止剤などと配合してもよい。 顕製された 生射彼は通常、適当なアンプルに充填される。

2

えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、 このようにして得られる製剤は安全で低器性であるので、例えば哺乳動物(例 イヌ、サルなど)に対して投与することができる。

本発明のポリペプチドをコードするDNAまたは本発明のポリペプチドは中枢 GPR14 (SENR) がリガンドとして認識するものであるので、安全で低電 生な医薬として有用である。本発明のポリペプチドをコードするDNAまたは本 **神経系、循環器系、心臓、腎臓、泌尿器系または感覚器官系などで発現している** 発明のポリペプチドは注意欠陥障害もしくはナルコレプシーなどの疾病の治療・

59

予防剤として用いることができる。

本発明のボリペプチドまたはそれをコードするDNAの投与量は、症状などにより透異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人の注意火船障害患者(体近60kgとして)においては、一目につき約0.1か5100mg、好ましくは約1.0か550mg、分支にはがに投りになっている。非経口的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象嫌弱、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形では成人の注意欠陥障害患者(体重60kgとして)への投与においては、一目につき約0.01か530mg程度、好まとして)への投与においては、一目につき約0.01か530mg程度、好まとして)への投与においては、一日につき約0.01か530mg程度、好まとして)への投与においては、一日につき約0.01か530mg程度、好まには約0.1か520mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60kg当たりに検算した量を投与することができる。

ß

本発明のポリペプチドの前駆休タンパク質またはその塩、その製造法および用 途を以下にさらに詳細に説明する。

2

本形明のポリペプチドの前駆体タンパク質またはその塩 (以下、本発明の前駆体タンパク質と称する場合がある)としては、例えば、上記した本発明のポリペプチドのN末端または(および)C末端に1何または2何以上、好ましくは1~20の阻度、より好ましくは1~120個程度、さらに好ましくは50~120個程度のアミノ砂が結合したタンパク質またはその塩である。

2

具体的には、本発明の前駆体タンパク質は、配列番号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を有するタンパク質などが用いられる。

2

ន

また、本発明の前駆体タンパク質は、復血動物 (例えば、ヒト、モルモット、 ラット、マウス、ブタ、ヒッジ、ウシ、サルなど) のあらゆる組織 (例えば、下 近休、膵臓、脳、腎臓、肝臓、生殖腺、甲状腺、胆のう、骨髄、副腎、皮膚、筋 肉、肺、消化管、血管、心臓など) または細胞などに由来するタンパク質であっ て、配列番号: 7、8、14、17または23で養されるアミノ酸配列と同一も しくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質であれば如何なるもの であってもよい。実質的に同質の活性としては、例えばレセブター結合活性、シ グナル伝達活性などが挙げられる。実質的に同質とは、レセブター結合活性など

22

が性質的に同質であることを示す。したがって、レセプター結合活性の強さなどの強弱、ケンパク質の分子量などの量的要素は異なっていてもよい。

配列都号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列として具体的には、配列番号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と約50%以上、好ましくは約60%以上、さらに好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有するアミノ酸配列を示す。

ယ

2

また、本発明の前駆体タンパク質としては、例えば、①配列番号:7、8、1 4、17または23で養されるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは 1~30個程度、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2 個)のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、②配列番号:7、8、14、17また は23で接されるアミノ酸配列中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)のアミノ酸 が付加したアミノ酸配列・③配列番号:7、8、14、17または23で接されるアミノ酸配列、③配列番号:7、8、14、17または23で接されるカモノは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)のアミノ酸が抑入されたアミノ酸配列、④配列番号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列 中の1または2個以上(好ましくは1または2個)のアミノ酸が一次 が配列、④配列を号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列 中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)のアミノ酸配列を合力するカンパク質なども含まれる。

12

配列番号:2で扱されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配列番号:7または配列番号:8で数されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられ、配列番号:9で数されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配列番号:14で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられる。

22

配列番号:10で装されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリベブチドの前駆体タンパク質として、具体的には、WO 99/36266に記載された前駆体タンパ

ク質などが挙げられる。

されるアミノ酸配列を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、 具体的には、配列番号:17で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質など 配列番号:18、配列番号:19、配列番号:26または配列番号:27で表 が挙げられる。

別を含有する本発明のポリペプチドの前駆体タンパク質として、具体的には、配 配列番号:24、配列番号:28または配列番号:29で妻されるアミノ酸配 列番号:23で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質などが挙げられる。

2

号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列で表されるアミノ酸 本明細番における前駆体タンパク質はペプチド標記の慣例に従って左端がN米 のフェニルーC,-2アルキル、もしくはαーナフチルメチルなどのαーナフチル **蟷(アミノ末蟷)、右端がC末端(カルボキシル末端)である。例えば、配列帯** ロペンチル、シクロヘキシルなどのC3-gシクロアルキル基、フェニル、aーナ COOR)の何れであってもよい。エステルのRとしては、例えばメチル、エチル、 nープロピル、イソプロピルもしくはnープチルなどのC,--,アルキル基、シク フチルなどのC<sub>6-12</sub>アリール基、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルなど -C1-2アルキルなどのC7-14アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎 配列などを含有する本発明の前駆体タンパク質はC末端がカルポキシル基(・ COOH)、カルボキシレート(-COO-)、アミド (-CONH<sub>2</sub>)またはエステル(-用されるピパロイルオキシメチル基などが挙げられる。

12

15

本発明の前駆体タンパク質の塩としては、例えば、上記の本発明のポリペプチ ドの塩として例示したものと同様のものなどが挙げられる。

ಜ

**て製造することもできる。また、上記の本発明のポリペブチドの製造法に増じて、** 本発明のポリペプチドの製造法に準じて、温血動物の組織または細胞からタンパ ク質を精製する方法によって製造することもできるし、タンパク質合成法に準じ 本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAを含有する形質転換体を培養する または特願2000-211996号などに配載の方法に準じて製造できる。また、上記の 本発明の前駆体タンパク質は、WO 00/32627、WO 00/31266、WO 99/35266 ことによっても製造することができる。

32

WO 02/14513

33

PCT/JP01/06899

温血動物の組織または細胞から製造する場合、温血動物の組織または細胞をホ ゲル濾過、逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニ ティークロマトグラフィーなどのクロマトグラフィーを組み合わせることにより **ミジナイズした後、酸、有機溶媒などで抽出を行い、酸抽出液を、塩析、透析、** 精製単離することができる。

2

レコレブシー作用などを前駆体タンパク質自身が有しているものであってもよい。 知の各種格合方法に従い、樹脂上で縮合させる。反応の最後に樹脂からペプチド スルフィド結合形成反応を実施し、目的の本発明の削駆体タンパク質を取得する。 チド合成用樹脂などが用いられる。このような樹脂を用い、αーアミノ基と側鎖 官能基を適当に保護したアミノ酸を、目的とするペプチドの配列通りに、自体公 を切り出すと同時に各種保護基を除去し、必要に応じて高希釈溶液中で分子内ジ または23で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列 本発明の前駆体タンパク質のアミド体は、アミド形成に適した市販のペプチド 本発明の前駆体タンパク質としては、上記した配列番号:7、8、14、17 を含有し、該本発明のポリペプチドと同様の作用、例えば抗注意欠陥障害、抗ナ 合成用樹脂を用いることができる。そのような樹脂としては例えば、上配のペプ 本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAとしては、配列番号: 7、8、

2

**ハカハなるものであってもよい。また、ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、** ミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含有するDNAであれば テリオファージ、プラスミド、コスミド、ファージミドなどいずれであってもよ 上記した組織・細胞由来のcDNA、上記した組織・細胞由来のcDNAライブ ラリー、合成DNAのいずれでもよい。ライブラリーに使用するベクターはバク 14、17または23で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のア い。また、上記した組織・細胞よりRNA画分を調製したものを用いて直接

2

Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (以下、RT·PCR法と略 称する)によって増幅することもできる。

22

同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするD NAを含有するDNAとしては、例えば、配列番号:4、5、6、15、16ま ここで、配列番号: 7、8、14、17または23で扱されるアミノ酸配列と

34

6、15、16または22で表される塩基配列と約50%以上、好まし くは約60%以上、さらに好ましくは約10%以上、より好ましくは約80%以 上、特に好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同性を有す たは22で表される塩基配列を含有するDNAなどが挙げられる他、配列番号。 る塩基配列を含有するDNAなどが挙げられる。

ß

列中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、好ましくは、1~10個 は1または2個)の塩基が挿入された塩基配列、④配列番号:4、5、6、15、 また、配列番号:7、8、14、17または23で表されるアミノ酸配列と同 一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDN Aを含有するDNAとしては、例えば、Q配列番号:4、5、6、15、16ま たは22で喪される塩基配列中の1または2個以上(好ましくは1~30個程度、 好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)の塩基が欠失し た塩基配列、@配列番号:4、5、6、15、16または22で表される塩基配 号:4、5、6、15、16または22で接される塩基配列中の1または2個以 1.6または2.2で表される塩基配列中の1または2個以上 (好ましくは1~3.0 **阎程度、好ましくは、1~10個程度、さらに好ましくは1または2個)の塩基** 上(好ましくは1~3の個程度、好ましくは、1~1の個程度、さらに好ましく 程度、さらに好ましくは1または2個)の塩基が付加した塩基配列、<br />
③配列番

2

が他の塩基で置換されたアミノ酸配列、または⑤それらを組み合わせた塩基配列 を含有するDNAなども含まれる。

ន

15

17または23で接されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸 もつタンパク質をコードするDNAなどが用いられる。ハイブリダイゼーション 配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含有するDNAとハイブリダイ 14、17または23で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のア より具体的には、(1)ストリンジェントな条件下で配列番号: 7、8、14、 ミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含有するDNAおよび (J)に定められているDNAとハイブリッド形成しないが、同一アミノ酸配列を ズする哺乳動物由来のDNA、(2)遺伝コードの縮重のため配列番号:7、8、

28

は、自体公知の方法あるいはそれに仰じた方法に従って行うことができる。上配

ストリンジェントな条件としては、例えば42℃、50%ホルムアミド、4× S S P E(1  $\times$  S S P E = 160mM NaCl, 10mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 1mM EDTA pH1.4)、 E×デンハート 容後、 0. 1% SDS でもる。

育するDNAとハイブリダイズするDNAとしては、例えば、配列番号:4、5、 (は英質的に同一のアミノ酸配列を含有するタンパク質をコードするDNAを含 5、15、16または22で表される塩基配列と約70%以上、好ましくは約8 3%以上、さらに好ましくは約90%以上、最も好ましくは約95%以上の相同 配列番号:7、8、14、17または23で教されるアミノ酸配列と同一もし 生を有する塩基配列を含有するDNAなどが用いられる。

ω

本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAは上記した本発列のポリペプチ ドと同様にして遺伝子工学的手法によっても製造することができる。 으

眠、抗静神分裂症もしくは抗恐怖剤などの医薬の開発、紀換え型レセプタータン 質は、抗注意欠陥呼害もしくは抗ナルコレプシー剤または抗不安、抗うし、抗不 パク質の発現系を用いたレセプター結合アッセイ系の開発と医薬品候補化合物の 本発明の前駆体タンパク質をコードするDNAまたは水発明の前駆体タンパク

特に、後に記載する組換え型GPR14(SENR)の発現系を用いたレセブ スクリーニング、遺伝子治療等に用いることができる。

2

ター結合アッセイ系によって、ヒトなどの温血動物に特異的なGPR14 (SE ゴニストまたはアンタゴニストを各種疾病の予助・治療剤などとして使用するこ NR)アゴニストまたはアンタゴニストをスクリーニングすることができ、胶ア とがてきる。

20

さらに、本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAは中枢神経 系、循環器系、心臓、腎臓、泌尿器系虫たは感覚器官系などで発現しているG b R14(SENR)がリガンドとして認識するものであるので、安全で低毒性な **医薬として有用である。本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDN** Aは注意欠陥障害もしくはナルコレプシーなどの疾病の治療・予防剤として用い ることができる。

25

本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAを上配の医薬として **英用する場合、常養手段に従って製剤化することができる。例えば、必要に応じ** 

PCT/JP01/06899

36

ける有効成分畳は指示された範囲の適当な用量が得られるようにするものである。 ル剤などとして経口的に、あるいは水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液 との無菌性溶液、または鬱濁液剤などの注射剤の形で非経口的に使用できる。例 ヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などとともに一般に認められた製剤に要求され **5 単位用量形態で混和することによって製造することができる。これら製剤にお** 錠剤、カプセル剤などに混和することができる添加剤としては、上配の添加剤 て耕衣や腸溶性被膜を施した錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセ えば、核化合物またはその塩を生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、 と同様のものなどを用いることができる。

മ

注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を 含む等損液(例えば、ローソルビトール、ローマンニトール、塩化ナトリウムな ル)、ポリアルコール(例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコー ど)などが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール・(例えばエタノー

9

2

ル)、非イオン性界面活性剤(例えばポリソルベート80 (TM)、HCO-5

0)などと併用してもよい。汕性液としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、溶 降補助剤として安息番酸ペンジル、ペンジルアルコールなどと併用してもよい。

5

(例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、 安定剤 (例えば、ヒ ト血液アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジル アルコール、フェノールなど)、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された また、観衝剤(例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤 注射液は通常、適当なアンプルに充填される。

20

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば哺乳動物(例 えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ イヌ、サルなど)に対して投与することができる。 本発明の前駆体タンパク質またはそれをコードするDNAの投与量は、症状な は約1. 0から50mg、より好ましくは約1. 0から20mgである。非経口 的に投与する場合は、その1回投与量は投与対象、対象職器、症状、投与方法な どにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人の注意欠陥障害患者(体 **重60kgとして) においては、一日につき約0.1から100mg、好ましく** 

22

好ましくは約0. 1から20mg程度、より好ましくは約0. 1から10mg程 度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60k8当 どによっても異なるが、例えば注射剤の形では成人の注意欠陥障害患者(体重6 0 kgとして) への投与においては、一日につき約0.01から30mg程度、

Marchese, A., Genomics, 29, 335-344, 1995に記憶のもの、EP 859052号に記載 本発明におけるGPR14 (SENR) としては、上配のとおり、Tal, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, 752-769, 1995に記載のもの、

たりに換算した量を投与することができる。

番号:11で表されるアミノ般配列に1個以上30個以下、好ましくは1個以上 10個以下のアミノ酸が付加した(または挿入された)アミノ酸配列、あるいは 記列番号:3または配列番号:11で表されるアミノ酸配列中の1個以上30個 特徴とするGPR14(SENR)またはその塩、または、配列番号:3または 周以上10個以下のアミノ酸が欠失したアミノ酸配列、配列番号:3または配列 以下、好ましくは1個以上10個以下のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されたア ミノ酸配列を含有する蛋白質であるGPR14(SENR)またはその塩などが れるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有することを 記列番号:11で装されるアミノ酸配列中の1個以上30個以下、好ましくは1 のものなどが挙げられるのみならず、配列番号:3または配列番号:11で扱さ

15

また、本発明で用いられるGPR14 (SENR)の部分ペプチドは上記した 本発明のGPR14 (SENR)の部分ペプチドであれば何れのものであっても よいが、例えば、本発明のGPR14 (SENR) 強白質分子のうち、細胞膜の 外に露出している部位であって、本発明のポリペプチドとの結合活性を有するい のなどが用いられる。

23

に記載の方法と同一またはそれらに準じた力法によって製造することができるし これら本籍明で用いられるGPR14(SENR)またはその部分ペプチドは 方法、Marchese, A., Genomics, 29, 335-344, 1995に配敏の方法、EP 859062号 fal, M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 209, 752-759, 1995に配載の 上記の本発明のポリペプチドと同様の方法によっても製造することができる。

37

WO 02/14513

また、本発明で用いられるGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドの 塩としては、上記の本発明のポリペプチドの塩と同僚のものなどが挙げられる。 本発明で用いられるGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドを するDNAとしては、上記のGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドを コードするDNAを含有するDNAであればいかなるものであってもよい。また、 ゲノムDNA、ゲノムDNAライブラリー、上記した組織・細胞由来の。DNA、 上記した組織・細胞由来の。DNAライブラリー、合成DNAのいずれでもよい。 ライブラリーに使用するペクターはパクテリオファージ、ブラスミド、コスミド、 ファージミドなどいずれであってもよい。また、上記した組織・細胞よりRNA 画分を調整したものを用いて直接RTーPCR法によって増価することもできる。 本発明で用いられるGPR14 (SENR) またはその部分ペプチドをコードす るDNAは、Tal, M.et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 209, 762-769, 1995に記載の方法、Marchese, A., Genomics, 29, 335-344, 1995に記載の方法、 ED 859052号に記載の方法と同一またはそれらに準じた方法によって得ること

9

2

本務明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドとは、本発明のDNAを包含するだけではなく、RNAをも包含する意味で用いられる。

19

ន

版ポリヌクレオチド(核酸)は、本発明のポリペプチド遺伝子のRNAとハイブリグイズすることができ、放RNAの合成または機能を阻害することができるか、あるいは本発明のポリペプチド間違RNAとの相互作用を介して本発明のポリペプチド間違RNAとの相互作用を介して本発明のポリペプチド間違RNAの適択された配列に相補的なポリヌクレオチド、および本発明のポリペプチド関連RNAと特異的にハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドは、生体内および生体外で本発明のポリペプチド遺伝子の発現を固節・制御するのに有用であり、例えば注意久俗障害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症等の病気などの治療または診断に有用であっ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症等の病気などの治療または診断に有用であっ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症等の病気などの治療または診断に有用であっ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症等の病気などの治療または診断に有用であっ

22

目的核酸と、対象領域の少なくとも一部に相補的なポリヌクレオチドとの関係

において、対象物とハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドとの関係は「アンチセンス」であるということができる。アンチセンス・ボリヌクレオチドは、2ーデオキシーローリボースを含有しているポリデオキシヌクレオチド、ローリボースを含有しているポリデオキシスクレオチド、カーリボースを含有しているポリデオキシスクレオチド、カンまたはピリミジン塩基のNーグリコシドであるその他のダイブのポリヌクレオチド、あるいは非ヌクレオチド骨格を有するその他のポリマー(例えば、市販の蛋白質核酸および合成配列特異的な核酸ポリマー)または棒殊な結合を含有するその他のポリマー(個し、核ポリマーはDNAやRNA中に見出されるような塩基のペアリングや

Ф

塩基の付着を許容する配置をもつヌクレオチドを含有する)などが挙げられる。それらは、2本銀DNA、1本銀DNA、2本銀RNA、1本銀RNA、さらにそれらは、2本銀DNA、1本銀RNA、1本路RNA、さらに DNA:RNAハイゾリッドであることができ、さらに非修飾がリヌクレオチド (または非修飾オリゴヌクレオチド)、さらには公知の修飾の付加されたもの、例えば当該分野で知られた裸職のあるもの、キャップの付いたもの、メチル化されたもの、1個以上の天然のヌクレオチドを類談物で置換したもの、分子内ヌクレオチド修飾のされたもの、例えば非荷電結合(例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホルアミデート、カルパメートなど)を持つもの、配

2

12

ホスホトリエステル、ホスホルアミデート、カルバメートなど)を持つもの、配荷を有する結合または硫質含有結合 (例えば、ホスホロチオニート、ホスホロジチオエートなど)を持つもの、例えば蛋白質(ヌクレアーゼ、ヌクレアーゼ・インヒピター、トキシン、抗体、シグナルペプテド、ポリーL-リジンなど)や簡(例えば、モノサッカライドなど)などの阅録基を有しているもの、インターカレント化合物(例えば、アクリジン、ブソラレンなど)を持つもの、キレート化

ន

いったは、マンッンメードなど、からのMMABをおっているのが、インント化合物 (例えば、アクリジン、ブンラレンなど) を持つもの、キレート化合物 (例えば、金属、放射活性をもつ金属、ホウ森、酸化性の金属など) を含有するもの、アルキル化剤を含有するもの、移跡された結合を持つもの (例えば、a アノマー型の核酸など) であってもよい。ここで「ヌクレオシド」、「ヌクレオチド」および「核酸」とは、ブリンおよびピリミジン塩基を含有するのみでなく、移跡されたその他の複素環型塩基をもっようなものを含んでいて良い。こうした核節物は、メチル化されたブリンおよびピリミジン、アシル化されたブリンおよびピリミジン、あるいはその他の複素環を含むものであってよい。 格飾され

22

たヌクレオチドおよび体飾されたヌクレオチドはまた糖部分が修飾されていてよ

8

PCT/JP01/06899

く、例えば、1個以上の水酸基がハロゲンとか、脂肪族基などで置換されていた り、あるいはエーテル、アミンなどの官能基に変換されていてよい。 嵌アンチセンス・ポリヌクレオチド (核酸) は、RNA、DNA、あるいは修 饰された核酸 (RNA、DNA) である。修飾された核酸の具体例としては核酸 すなわち、細胞内でのアンチセンス核酸をより安定なものにする、アンチセンス なものにする、そしてもしひ性があるならアンチセンス核酸の造性をより小さな の硫黄誘導体やチオホスフェート誘導体、そしてポリヌクレオンドアミドやオリ ゴヌクレオンドアミドの分解に抵抗性のものが挙げられるが、それに限定される **该酸の細胞透過性をより高める、目標とするセンス鎖に対する親和性をより大き** ものではない。抜アンチセンス核酸は次のような方針で好ましく設計されうる。

ß

Pharm Tech Japan, Vol. 8, pp.247, 1992; Vol. 8, pp.395, 1992; S. T. Crooke et al. ed., Antisense Research and Applications, CRC Press, 1993 などに開示が こうした体飾は当該分野で数多く知られており、例えば J. Kawakami et al.,

15

2

ロールなど)といった疎水性のものが挙げられる。付加するに好ましい脂質とし コール酸など)が挙げられる。こうしたものは、核酸の3、竭あるいは5、端に 付着させることができ、塩基、糖、分子内ヌクレオンド結合を介して付着させる 有していて良く、リポゾーム、ミクロスフェアのような特殊な形態で供与された り、遺伝子治療により適用されたり、付加された形態で与えられることができう り、核酸の取込みを増大せしめるような脂質(例えば、ホスホリピド、コレステ ことができうる。その他の基としては、核酸の3、端あるいは5、端に特異的に しては、ポリエチレングリコール、テトラエチレングリコールなどのグリコール 抜アンチセンス核酸は、変化せしめられたり、修飾された糖、塩基、結合を含 る。こうして付加形態で用いられるものとしては、リン酸基骨格の電荷を中和す るように働くポリリジンのようなポリカチオン体、細胞膜との相互作用を高めた **監置されたキャップ用の基で、エキソヌクレアーゼ、RNaseなどのヌクレア 一ゼによる分解を阻止するためのものが挙げられる。こうしたキャップ用の基と** ては、コレステロールやその誘導体(例えば、コレステリルクロロホルメート、

엃

ន

をはじめとした当該分野で知られた木酸基の保護基が挙げられるが、それに限定 されるものではない。

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドも しくはエステルまたはそれらの塩に対する抗体の作製について以下に説明する。

c

- 塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体の何れ 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドも しくはエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、本発明のポリベブチドまたは その前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはエステルまたはそれらの であってもよい。
- 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドも しくはエステルまたはそれらの塩(以下、本発明のポリペプチド等と略記する場 **合がある)に対する抗体は、本発明のポリペプチド等を抗原として用い、自体公** 知の抗体または抗血消の製造なに従って製造することができる。

2

(a) モノクロナール抗体産生細胞の作製

12

[モノクローナル抗体の作製]

れる。用いられる哺乳動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモット、 と投与してもよい。投与は通常2~6週毎に1回ずつ、計2~10回程度行なわ 本発明のポリペプチド等は、哺乳動物に対して投与により抗体産生が可能な部 位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産生 餡を高めるため、完全フロイントアジュパントや不完全フロイントアジュパント マウス、ラット、ヒツジ、ヤギが挙げられるが、マウスおよびラットが好ましく

ន

例えば、マウスから杭体価の認められた個体を選択し最終免疫の2~5日後に脾 **徴またはリンパ節を採取し、それらに含まれる抗体産生細胞を骨髄腫細胞と融合** させることにより、モノクローナル杭体遊生ハイブリドーマを閲製することがで きる。抗血消中の抗体価の測定は、例えば、後配の標識化ポリペプチド等と抗血 骨とを反応させたのち、抗体に結合した標職剤の活性を測定することにより行な うことができる。融合操作は既知の方法、例えば、ケーラーとミルスタインの方 モノクローナル抗体産生和胞の作製に際しては、抗原を免疫された温血助物、

PCT/JP01/06899

**达(ネイチャー(Nature)、256巻、495頁(1975年)」に従い実施することができる。配合促進剤としては、例えば、ポリエチレングリコール(PEG)やセンダイウィルスなどが挙げられるが、好ましくはPEGが用いられる。** 

骨部随着的としては、例えば、NS-1、P3U1、SP2/0などが挙げられるが、P3U1が好ましく用いられる。用いられる抗体産生細胞(障碍細胞)数と骨脂腫細胞数との好ましい比単は1:1~20:1程度であり、PEG(好ましくは、PEG1000~PEG6000)が10~80%程度の濃度で添加され、約20~40℃、好ましくは約30~37℃で約1~10分間インキュペートすることにより効率よく細胞聚合を実施できる。

ເລ

2

モノクローナル抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、ポリペブチド等の抗原を直接あるいは担体とともに吸着させた固相(例、マイクロブレート)にハイブリドーマ培養上消を添加し、次に放射性物質や酵素などで環境した抗免疫グロブリン抗体が細いられる)またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体が用いられる)またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体は生たはプロテインAを吸着させた固相にハイブリドーマ培養上消を添加し、放射性物質や酵素などで環境したポリペプチド等を加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法などが挙げられる。

12

15

モノクローナル杭体の選別は、自体公知あるいはそれに準じる方法に従って行なうことができるが、通常はHAT(ヒポキサンテン、アミノブテリン、チミジン)を添加した動物和胞用培地などで行なうことができる。選別および育糧用埠地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培地を用いても良い。例えば、1~20%、好ましくは10~20%の牛胎児血清を含むRPM11640培地、1~10%の牛胎児血清を含むGIT培地(和光純菜工業

ន

(株))またはハイブリドーマ格美用無血債格地(SFM-101、日水製浆(株))などを用いることができる。培養温度は、通常20~40℃、好ましくは約37℃である。培養時間は、通常5日~3週間、好ましくは1週間~2週間である。培養は、通常5%炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培養上消の抗体面は、上記の抗血清中の抗体面の調定と同様にして選定できる。

8

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

42

(b) モノクロナール抗体の精製

モノクローナル抗体の分離精製は、通常のポリクローナル抗体の分離精製と同様に免疫グロブリンの分解精製は [例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿法、電気泳動法、イオン交換体 (例、DEAE) による吸脱者法、超遠心法、ゲルろ過法、抗原結合固相またはプロテインAあるいはプロテインGなどの活性吸着剤により抗体のみを採取し、結合を解離させて抗体を得る特異的精製法) に従って行なうことができる。

G

[ポリクローナル抗体の作製]

2

本発明のポリクローナル抗体は、それ自体公知あるいはそれに増じる方法にしたがって製造することができる。例えば、免疫抗原(本発明のポリペプチド等の抗原)とキャリア一蛋白質との複合体をつくり、上記のモノクローナル抗体の製造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、核免疫動物から本発明のレセプター蛋白質等に対する抗体含有物を採取して、抗体の分離精製を行なうことにより製造できる。

哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアー蛋白質との複合体に関し、キャリアー蛋白質の電類およびキャリアーとハブテンとの組合比は、キャリアーに架構させて免疫したハブテンに対して抗体が効率良くできれば、どの様なものをどの様な比単で架構させてもよいが、例えば、ウシ血清アルブミン、ウシサイログロブリン、キーホール・リンペッド・ヘモシアニン等を直量比でハブテン1に対し、約0.1~20、好ましくは約1~5の割合でカブルさせる方法が用いられる。

20

また、ハブテンとキャリアーのカプリングには、値々の箱合剤を用いることができるが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド倍性エステル、チオール基、ジチオビリジル基を含有する活性エステル収薬等が用いられる。

箱合生成物は、福血即物に対して、抗体強生が可能な船位にそれ自体あるいは 担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体強生能を高めるため、完全 フロイントアジュパントや不完全フロイントアジュパントを投与してもよい。投 与は、通常約2~6週毎に1回ずつ、計約3~10回程度行なうことができる。 ポリクローナル抗体は、上配の方法で免疫された哺乳動物の血液、腹水など、

PCT/JP01/06899

43

好ましくは血液から採取することができる。

抗血済中のポリクローナル抗体価の測定は、上記の血済中の抗体価の測定と同様にして測定できる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上記のモノクローナル 抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができ GPR14 (SENR) (例えば、本発明の配列番号:3または配列番号:11で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体の作製について以下に説明する。

9

GPR14 (SENR) (例えば、本発明の配列番号:3または配列番号:1 1で表されるアミノ陸配列) を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、GPR14 (SENR) (例えば、本発明の配列番号:3または配列番号:1.1で表されるアミノ酸配列) を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩を認識し得る抗体であれば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体の何れであってもよい。

2

GPR14(SENR)(例えば、本発明の配列番号:3または配列番号:1 1で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩(以下、GPR14(SENR)等と略配する場合がある)に対する抗体は、GPR14(SENR)等を抗原として用い、自体公知の抗体または抗血消の製造法に従って製造することができる。

ន

8

[モノクローナル抗体の作製]

(a) モノクロナール抗体産生細胞の作製

55

GPR14 (SENR)等は、哺乳動物に対して投与により抗体産生が可能な 卸位にそれ自体あるいは担体、希釈剤とともに投与される。投与に際して抗体産 生能を高めるため、完全フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバン トを投与してもよい。投与は通常2~6週毎に1回ずつ、計2~10回程度行な われる。用いられる哺乳動物としては、例えば、サル、ウサギ、イヌ、モルモッ ト、マウス、ラット、ヒツジ、ヤギが挙げられるが、マウスおよびラットが好ま

WO 02/14513

44

PCT/JP01/06899

しく用いられる。

モノクローナル抗体産生細胞の作製に際しては、抗原を免疫された温血動物、例えば、マウスから抗体価の認められた個体を選択し最終免疫の2~5日後に呼職またはリンバ節を採取し、それらに含まれる抗体液生細胞を骨髄腫細胞と融合させることにより、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマを関製することができる。抗血消中の抗体価の測定は、例えば、環職化GPR14 (SENR) 等と抗血消とを反応させたのち、抗体に結合した環識剤の活性を測定することにより行なうことができる。融合操作は既知の方法、例えば、ケーラーとミルスタインの方法(ネイチャー (Nature)、256巻、495頁(1975年)」に従い真

വ

中部匯舶的としては、例えば、NS-1、P3U1、SP2/0などが挙げられるが、P3U1が好ましく用いられる。用いられる抗体産生細胞(呼吸細胞)数と骨髄腫細胞数との好ましい比率は1:1~20:1程度であり、PEG (好ましくは、PEG1000~PEG6000)が10~80%程度の發度で添加され、約20~40℃、好ましくは約30~37℃で約1~10分間インキュペートすることにより効率よく細胞融合を実施できる。

15

モノクローナル杭体産生へイブリドーマのスクリーニングには種々の方法が使用できるが、例えば、GPR14(SENR)等の抗原を直接あるいは担体とともに吸着させた固相(例、マイクロブレート)にハイブリドーマ培養上消を添加し、次に放射性物質や酵素などで<equation-block>にかれた免疫グロブリン抗体(細胞砂合に用いられる細胞がマウスの場合、抗マウス免疫グロブリン抗体が用いられる)またはプロテインAを加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体を検出する方法、抗免疫グロブリン抗体を検出する方法、抗免疫がロブリン抗体を検出する方法、抗免疫がロブリン抗体を検出する方法などの環境したボリペブチド等を加え、固相に結合したモノクローナル抗体を検出する方法などが挙げられる。

52

モノクローナル抗体の選別は、自体公知あるいはそれに準じる方法に従って行なうことができるが、通常はHAT(ヒポキサンチン、アミノブテリン、チミジ

PCT/JP01/06899

地としては、ハイブリドーマが生育できるものならばどのような培助を用いても 良い。例えば、1~20%、好ましくは10~20%の牛胎児血清を含むRPM ン)を添加した動物細胞用培地などで行なうことができる。週別および青種用培 1 1640培地、1~10%の牛胎児血清を含むGIT培地(和光純栗工業

(株) )などを用いることができる。培養温度は、通常20~40℃、好ましく は約37℃である。培養時間は、通常5日~3週間、好ましくは1週間~2週間 である。培養は、通常5%炭酸ガス下で行なうことができる。ハイブリドーマ培 (株) )またはハイブリドーマ培養用無血清培地(SFM-101、日本製薬 **葬上清の抗体価は、上記の抗血清中の抗体価の測定と同様にして測定できる。** 

S

(も) モノクロナール抗体の特製

2

法、電気泳動法、イオン交換体(例、DEAE)による吸脱着法、超遠心法、ゲ モノクローナル抗体の分離精製は、通常のポリクローナル抗体の分離精製と同 **敬に免疫グロブリンの分離精製法(例、塩析法、アルコール沈殿法、等電点沈殿** ルろ過法、抗原結合固相またはプロテインAあるいはプロテインGなどの活性吸 着剤により抗体のみを採取し、結合を解除させて抗体を得る特異的精製法〕に従 って行なうことができる。

(ポリクローナル抗体の作型)

16

本発明のポリクローナル抗体は、それ自体公知あるいはそれに準じる方法にし たがって製造することができる。例えば、免疫抗原(本発明のポリペプチド等の 抗原)とキャリアー蛋白質との複合体をつくり、上配のモノクローナル抗体の製 **造法と同様に哺乳動物に免疫を行ない、 駿免疫動物から本発明のレセプター蛋白** 質等に対する抗体含有物を採取して、抗体の分解精製を行なうことにより製造で

ន

キャリアー蛋白質の種類およびキャリアーとハプテンとの混合比は、キ 哺乳動物を免疫するために用いられる免疫抗原とキャリアー蛋白質との複合体 **ャリアーに架備させて免疫したハグテンに対して抗体が効率良くできれば、どの** ウシサイログロブリン、キーホール・リンペット・ヘモンアニン等を重異比でく 策なものをどの様な比率で架橋させてもよいが、例えば、ウシ血清アルプミン、 プテン1に対し、約0.1~20、好ましくは約1~5の割合でカブルさせる方 に関い、

22

生が用いられる。

できるが、グルタルアルデヒドやカルボジイミド、マレイミド倍性エステル、チ また、ハブテンとキャリアーのカブリングには、粗々の紹合剤を用いることが オール基、ジチオピリジル基を含有する活性エステル試薬等が用いられる。 箱合生成物は、温血動物に対して、抗体産生が可能な部位にそれ自体あるいは フロイントアジュバントや不完全フロイントアジュバントを投与してもよい。投 与は、通常約2~6週毎に1回ずつ、計約3~10回程度行なうことができる。 ポリクローナル抗体は、上記の方法で免疫された哺乳動物の血液、腹水など、

2

好ましくは血液から採取することができる。 2

**寮にして測定できる。ポリクローナル抗体の分離精製は、上配のモノクローナル** 抗血液中のポリクローナル抗体価の関定は、上記の血液中の抗体価の測定と同 抗体の分離精製と同様の免疫グロブリンの分離精製法に従って行なうことができ

12

以下に (1) 本発明のポリペプチド、その前臨体タンパク質、酸ポリペプチド たはその一部を含有してなるポリヌクレオチドを用いる診断方法、(3) 本発明 のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそ れらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を用いる診断方法、(4)GPR ポリペプチドに関連した遺伝子診断法および(6)GPR14(SENR)に関 R)と、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質との結合性を変化さ 明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列ま 14 (SENR) またはその塩に対する抗体を用いる診断方法、(5) 本発明の または前駆体タンパク質をコードするDNAなどを用いたGPR14 (SEN せる化合物(アゴニスト、アンタゴニスト)のスクリーニング方法、

ನ

(1) 本発明のポリペプチド、その前駆体タンパク質、抜ポリペプチドまたは 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質との結合性を変化させる化合 n駆体タンパク質をコードするDNAなどを用いたGPR14(SENR)と、 物(アゴニスト、アンタゴニスト)のスクリーニング方法

連した遺伝子診断治にしてて具体的に説明する。

GPR14 (SENR) またはその塩やその部分ペプチドもしくはその塩を用いるが、または組換え型GPR14 (SENR) の発現系を構築し、該発現系を用いるが、または組換え型GPR14 (SENR) の発現系を構築し、該発現系を用いたレセプター結合アッセイ系を用いることによって、ポリペプチドまたはその前距体タンパク質とGPR14 (SENR) との結合性を変化させる化合物(例えば、ペプチド、タンパク質、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物など)またはその塩をスクリーニングすることができる。このような化合物には、GPR14 (SENR) を介して細胞刺激活性 (例えば、アラキドン酸遺産、コーングナることができる。このような化合物には、スセチルコリン遊離、細胞内Ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞内ca\*・遊離、細胞原性を動し、イン・トールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内をスパク質のリン酸化、イン・トールリン酸産生、細胞膜電位変動、有脂内をスパク質のリン酸化とも「osの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など)を有する化さい化合物(即ちGPR14 (SENR) アンタゴニスト)などが含まれる。「リガンドとの結合を阻着する場合の両方を包含するものである。

2

s

本発明は、(i) GPR14(SENR)もしくはその塩または核GPR14(SENR)の部分ペプチドもしくはその塩に、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を接触させた場合と(ii)上記したGPR14(SENR)もしくはその塩または核GPR14(SENR)の部分ペプチドもしくはその塩に、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物を接触させた場合との比較を行なうことを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と上記したGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法を提供する。

ន

8

本発明のスクリーニング方往においては、(i)上記したGPR14(SENR)または核GPR14(SENR)の部分ペプチドに、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を接触させた場合と(ii)上記したGPR14(SENR)をNR)またはその前駆体タンパク質および試験化合物を接触させた場合における、分ドまたはその前駆体タンパク質および試験化合物を接触させた場合における、例えば核GPR14(SENR)の部分ペプチドに対するリガンドの結合量、細胞刺激活性などを測定して比較する。

22

WO 02/14513

---

PCT/JP01/06899

本発明のスクリーニング方法は具体的には、

①標職した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を、上記したGPR14 (SENR)の部分ペプチR14 (SENR)の部分ペプチドまたはその塩に接触させた場合と、緑融した本発明のポリペプチドまたはその前取体タンパク質および斡喚化合物をGPR14 (SENR)もしくはその塩またはGPR14 (SENR)もしくはその塩またはGPR14 (SENR)の部分ペプチドもしくはその塩に接触させた場合における、標識した本発明のポリペプチドまたはその前に接触させた場合における、標識した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質の故GRP14 (SENR)もしくはその塩、またはは節分ペプチドもしくはその塩に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14 (SENR)との結合性を変化させる化合物また前駆体タンパク質とGPR14 (SENR)との結合性を変化させる化合物また

S

の保職した本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質を、GPR14(SENR)を含有する細胞または核細胞の機画分に接触させた場合と、標職した本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質および対象化合物をGPR14(SENR)を含有する細胞または核細胞の隙画分に接触させた場合における、標職した本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質の抜細胞または 数職回分に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質の技細胞または 対策にたその前駆体タンパク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、

15

15

はその塩のスクリーニング方法、

2

③原職した本発明のボリペプチドまたはその前配体タンパク質を、GPR14(SENR)をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによって 細胞膜上に発現したGPR14(SENR)に接触させた場合と、標職した本務明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質および体験化合物をGPR14(SENR)に接触させた場合におけるしたよって 細胞膜上に発現したGPR14(SENR)に接触させた場合における、標職した本務明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質のGPR14(SENR)に接触させる格容のよける、標職した本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質のGPR14(SENR)に対する結合量を測定し、比較することを特徴とする本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法、

PCT/JP01/06899

GGPR14(SENR)を活性化する化合物(例えば、本発明のポリペプチドまたはその抑配体タンパク質)をGPR14(SENR)を含有する細胞に接触させた場合と、GPR14(SENR)を活性化する化合物および配像化合物をGPR14(SENR)を含有する細胞に接触させた場合における、GPR14(SENR)を含有する細胞に接触させた場合における、GPR14(SENR)を介した細胞刺激活性(例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内Ca²+遊離、細胞内c AMP生成、細胞内 cGMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞保電位変動、細胞内タンパク質のリン酸化、c−1のの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑制する活性など)を調定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のス

œ

⑤GPR14(SENR)を活性化する化合物(例えば、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質など)をGPR14(SENR)をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞線上に発現したGPR14(SENR)をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞線上に発現したGPR14(合物およびは酸化合物を、GPR14(SENR)をコードするDNAを含有する形質転換体を培養することによって細胞膜上に発現したGPR14(SENR)に、接触させた場合における、GPR14(SENR)を介する細胞刺激活性(例えば、アラキドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内CB<sup>3+</sup>遊離、細胞内cAMP生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内と成、アラキドン酸のリン酸化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する音性または抑制する活性など)を調定し、比較することを特徴とする本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング方法などである。

ຂ່

本発明のスクリーニング方法の具体的な説明を以下にする。

25

まず、本発明のスクリーニング方法に用いるGPR14(SENR)としては、上記のGPR14(SENR)の部分ペプチドを合有するものであれば何れのものであってもよいが、温血動物の臓器の膜画分などが好適である。しかし、特にとト由来の臓器は入手が極めて困難なことから、

WO 02/14513

2

PCT/JP01/06899

スクリーニングに用いられるものとしては、組換え体を用いて大量発現させたG PR14 (SENR) などが強している。

GPR14 (SENR) を製造するには、上記の方法などが用いられる。

本発明のスクリーニング方法において、GPR14(SENR)を含有する細胞あるいは核細胞模面分などを用いる場合、後に配軟する調製法に従えばよい。GPR14(SENR)を含有する細胞を用いる場合、核細胞をグルタルアルデヒド、ホルマリンなどで固定化してもよい。固定化方法はそれ自体公知の方法に従って行うことができる。

ß

GPR14 (SENR)を含有する細胞としては、GPR14 (SENR)を発現した宿主御胞をいうが、跋宿主細胞としては、上記の大陽菌、枯草菌、酵母、昆虫細胞、動物細胞などが挙げられる。

2

クリーニング方法、および

15

2

膜画分としては、細胞を破砕した後、それ自体公知の方法で得られる細胞膜が多く含まれる画分のことをいう。細胞の破砕方法としては、Pottor-Blvehjem型ホモジナイザーで細胞を押し潰す方法、ワーリングブレンダーやボリトロン

12

(Kinematica社製) による破砕、超音波による破砕、フレンチブレスなどで加圧しながら細胞を細いノズルから境出させることによる破砕などが結げられる。 細胞膜の分面には、分面遠心分離法や密度勾配遠心分離法などの遠心力による分面法が主として用いられる。例えば、細胞吸砕液を低速(500 rpm~3000 rpm)で短時間(通常、約1分~10分)遠心し、上清をさらに高速(1500 rpm~3000 rpm)で通常30分~2時間遠心し、符られる状態を膜面分とする。 眩膜回分中には、発現したGPR14(SENR)と細胞由来のリン脂質や膜タンパク質などの膨成分が多く含まれる。

20

ស G P R 1 4 (S E N R) を含有する細胞や版画分中のG P R 1 4 (S E N R) の量は、1 細胞当たり10°~10°分子であるのが好ましく、10°~10°分子であるのが好適である。なお、発現量が多いほど帳面分当たりのリガンド結合活性(比活性)が高くなり、高感度なスクリーニング系の構築が可能になるばかりでなく、同一ロットで大量の試料を測定できるようになる。

29

本発明のポリペプチドまたはその前隔体タンパク質とGPR14(SENR)との結合性を変化させる化合物をスクリーニングする上配の①~③を実施するた

2

S

適量の同パッファーで洗浄した後、ガラス繊維繊紙に残存する放射活性 チン、E-64(ペプチド研究所製)、ペプスタチンなどのプロテアーゼ阻害剤 (5000cpm~50000cpm) の模職した本発明のポリペンチドを添 ューブも用意する。反応は0℃から50℃、望ましくは4℃から37℃で20分 から24時間、望ましくは30分から3時間行う。反応後、ガラス雄雑詭紙等で を液体シンチレーションカウンターまたはパーカウンターで計測する。拮抗する 物質がない場合のカウント(B。) から非特異的結合量 (NSB) を引いたカウン どの界面活性剤をバッファーに加えることもできる。さらに、プロテアーゼによ るレセプターや本発明のポリペプチドの分解を抑える目的でPMSF、ロイペプ (NSB) を知るために大過剰の未標職の本発明のポリペプチドを加えた反応チ ト (B。—NSB) を100%とした時、特異的結合量 (B—NSB) が例えば 塩酸パッファーなどのリガンドとレセプターとの結合を阻害しないパッファーで 具体的には、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14 (SENR) との結合性を変化させる化合物のスクリーニングを行うには、まず GPR14(SENR)を含有する細胞または細胞の膜画分を、スクリーニング に適したバッファーに懸濁することによりレセブター標品を調製する。バッファ ーには、pH4~10(望ましくはpH6~8)のリン酸パッファー、トリス− を添加することもできる。0.01ml~10mlの眩レセブター溶液に、一定量 あればいずれでもよい。また、非特異的結合を低減させる目的で、CHAPS、 加し、同時に10-10~10~7Mの試験化合物を共存させる。非特異的結合<u>最</u> Γween-80™(花王-アトラス社)、ジギトニン、デオキシコレートな

ಣ

WO 02/14513

22

PCT/JP01/06899

5 0 %以下になる試験化合物を拮抗阻害能力のある候補物質として選択すること・・・・・

てもよい。また、 c AMP産生抑制などの活性については、フォルスコリンなど で細胞の基礎的産生量を増大させておいた細胞に対する座生抑制作用として検出 ウェルブレート等に培養する。スクリーニングを行うにあたっては前もって新鮮 どを添加して一定時間インキュベートした後、細胞を抽出あるいは上清液を回収 して、生成した産物をそれぞれの方法に従って定量する。細胞刺激活性の指標と する物質(例えば、アラキドン酸など)の生成が、細胞が含有する分解酵素によ との結合性を変化させる化合物をスクリーニングする上記の個~⑤の方法を実施 細胞内 c GMP 生成、イノシトールリン酸産生、細胞膜電位変動、細胞内タンパ ク質のリン酸化、c-fosの活性化、pHの低下などを促進する活性または抑 **別する活性など)を公知の方法または市販の測定用キットを用いて測定すること** ができる。具体的には、まず、GPR14(SENR)を含有する細胞をマルチ な培地あるいは細胞に莓性を示さない適当なパッファーに交換し、試験化合物な 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14 (SENR) キドン酸遊離、アセチルコリン遊離、細胞内C a 2+遊離、細胞内 c AMP生脱、 するためには、 GPR14 (SENR) を介する細胞刺激活性 (例えば、アラ することができる。

2

9

15

2

細胞刺激活性を測定してスクリーニングを行なうには、適当なGPR14(SENR)を発現した細胞が必要である。本発明のGPR14(SENR)を発現した細胞としては、前述の組換え型GPR14(SENR)発現細胞株などが留ましい。

8

試験化合物としては、例えばペプチド、タンパク、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、植物抽出液、動物粗酸油出液などが挙げられる。

22

22

本務明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14 (SENR) との結合性を変化させる化合物またはその塩のスクリーニング用キットは、GPR14 (SENR) の卸分ペプチドまた

~

PCT/JP01/06899

はその塩、GPR14(SENR)を含有する細胞、あるいはGPR14(SENR)を含有する細胞の凝画分、および本発明のポリペプチドまたはその前隔体タンパク質を含有するものである。

本発明のスクリーニング用キットの例としては、次のものが挙げられる。

5 1. スクリーニング用試薬

の測定用緩衝波および洗浄用緩衝波

Hanks' Balanced Salt Solution (ギブコ柱壁) に、0.05%のウシ血消アルブミン (シグマ社製) を加えたもの。

孔径0.45μmのフィルターで濾過減菌し、4℃で保存するか、あるいは用

時間製しても良い。

2

②GPR14 (SENR) 標品

GPR14 (SENR)を発現させたCHO御胎を、12次プレートに5×10<sup>6</sup>個/穴で様代し、37℃、5%CO<sub>3</sub>、95%a-irで2日間路鎌したもの

回標舗リガンド

2

(³H)、 ('¹゚ 1)、 ('゚C)、 (゚゚S) などで課職した本発用のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質

適当な溶媒または緩衝液に溶解したものを4℃あるいは-20℃にて保存し、 用時に測定用緩衝液にて1μMに希釈する。

④リガンド標準液

20

本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を0.1%ウシ血積アルプミン (シグマ社製) を含むPBSで1mMとなるように溶解し、-20℃で保存する

2. 测定法

22

①12次組織培養用プレートにて培養したGPR14(SENR)を発現させた 細胞を、調定用緩衝液1m1で2回発浄した後、490m1の測定用緩衝液を各 次に加える。

②10-9~10-10Mの試験化合物溶液を5ヵ1加えた後、裸職した本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を5ヵ1加え、窒温にて1時間反応させ

WO 02/14513

54

PCT/JP01/06899

る。非特異的結合量を知るためには試験化合物のかわりに 10-3Mの本題明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質を 5 μ 1 加えておく。

③反応彼を除去し、1m1の花净用緩衝液で3回洗浄する。細胞に結合した標識 リガンドを0.2N NaOH-1%SDSで溶解し、4m1の液体シンチレー

ターA(和光純薬製)と混合する。

മ

④液体シンチレーションカウンター(ペックレン社製)を用いて放射活性を測定し、Percent Maximum Binding(PMB)を次の式で求める。

 $PMB = [(B-NSB) / (B_0-NSB)] \times 100$ 

PMB: Percent Maximum Binding

2

B : 校体を加えた時の値

NSB:Non-specific Binding (非特異的結合量)

。 : 最大結合量

12

本発明のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる 化合物またはその塩は、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質とG PR14 (SENR) との結合を変化させる (結合を阻害あるいは促進する) 化 合物であり、具体的にはGPR14 (SENR) を介して細胞刺激活性を有する 化合物またはその塩 (いわゆるGPR14 (SENR) アゴニスト)、あるいは 膝刺激活性を有しない化合物 (いわゆるGPR14 (SENR) アンタゴニス ト)である。 豚化合物としては、ペプチド、タンパク、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物などが挙げられ、これら化合物は新規な化合物であっても

8

よいし、公知の化合物であってもよい。 上配GPR14(SENR)アゴニストであるかアンタゴニストであるかの具 体的な評価方法は以下の(1)または(ii)に従えばよい。 (1) 上記①~③のスクリーニング方法で示されるパインディング・アッセイを行い、本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質とGPR14 (SENR) との結合性を変化させる (特に、結合を阻害する) 化合物を得た後、酸化合物が上記したGPR14 (SENR) を介する細胞刺激活性を有しているか否かを測定する。細胞刺激活性を有する化合物またはその塩はGPR14 (SEN

R) アゴニストであり、該活性を有しない化合物またはその塩はGPR14(S ENR) アンタゴニストである。

GPR14(SENR)を介した細胞刺激活性を測定する。細胞刺激活性を有す (ii) (a)試験化合物をGPR14 (SENR)を含有する細胞に接触させ、上記 る化合物またはその塩はGPR14 (SENR) アゴニストである。

た場合における、GPR14 (SENR)を介した細胞刺激活性を測定し、比較 ド、その前駆体タンパク質またはSENRアゴニストなど)をGPR14 (SE NR)を含有する細胞に接触させた場合と、GPR14 (SENR)を活性化す る化合物および試験化合物をGPR14(SENR)を含有する細胞に接触させ する。GPR14 (SENR)を活性化する化合物による細胞刺激活性を減少さ (b)GPR14 (SENR) を活性化する化合物 (例えば、本発明のポリペプチ 世得る化合物またはその塩はGPR14 (SENR) アンタゴニストである。

2

核GPR14 (SENR) アゴニストは、GPR14 (SENR) に対する本 発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質が有する生理活性と同様の作用 を有しているので、本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質と同様に 女全で低毒性な医薬として有用である。

12

逆に、GPR14 (SENR) アンタゴニストは、GPR14 (SENR) に 対する本発明のポリペプチドが有する生理活性を抑制することができるので、該 レセプター活性を抑制する安全で低毒性な医薬として有用である。

していることから、GPR14(SENR)アゴニストは、例えば注意欠陥障害、 (SENR) アンタゴニストは、例えば不安、うつ病、不眠症、精神分裂症、恐 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質は不安の昂進犠作用に関与 ナルコレプシーなどの疾病の治療・予防剤として用いることができ、GPR14 **怖症などの疾病の治療・予防剤として用いることができる。** 

2

本発明のスクリーニング法またはスクリーニング用キットで得られるGPR1 4 (SENR) アンタゴニストとして有用な化合物として、例えば、式(I

22

WO 02/14513

26

PCT/JP01/06899

い5~8員璟を、X\*は直鎖部分の原子数が1~4の2価の基を、R1\*は置換さ [式中、A・は置換されていてもよいペンゼン環を、B・は置換されていてもよ れていてもよいアミノ基を、R³・は置換されていてもよい環状基を示す」で表 される化合物またはその塩が挙げられる。

ノゼン頃が有していてもよい置換基としては、例えば、置換されていてもよい炭 と水滓基、置換されていてもよい複索環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換され {基または置換されていてもよい複素環基を示す) 、シアノ甚、置換されていて もよいアシル基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基な 上記式中、A・で示される「賈族されていてもよいベンゼン環」において、ベ または酸化されていてもよい硫質原子を、R\*・は置換されていてもよい炭化水 ていてもよいアミノ基、式 R\*\*-Y\*- で表される基(式中、Y\*は酸衆原子 どが用いられる。

9

ノていてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水蒸基」およびR<sup>4</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水業基」における「炭化水穀基」とし A・で示される「惺検されていてもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有 ては、例えば、

12

インプチル、socーブチル、tortーブチル、ペンチル、インペンチル、ネ (1) アルキル (倒えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチル、 オペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC1-10プ ルキル、好ましくは低級 (C<sub>1</sub>-。) アルキルなどが挙げられる) ;

೪

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチ れる);また、眩シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、イン ル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC<sub>3-8</sub>シクロアルキルなどが挙げら

PCT/JP01/06899

..

ゲンー1ーイル、インダンー2ーイルなど)、テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレンー5ーイル、テトラヒドロナフタレンー6ーイルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく;さらに、膝シクロアルキルは、炭萃数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ピシクロ [2.2.3.

1] ヘブチル、ビシクロ[2.2.2] オクチル、ビシクロ[3.2.1] オクチル、ビシクロ[3.2.2] ノニルなど(好ましくは、炭森数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架綿を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ[2.2.1] ヘブチルなど)の架橋環式炭化木薄残基を形成していてもよロ[2.2.1] ヘブチルなど)の架橋環式炭化木薄残基を形成していてもよ

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2ーペンテニル、3ーペキセニルなどのC<sub>2-10</sub>アルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2-6</sub>) アルケニルなどが挙げられる);

2

2

(4) シクロアルケニル (例えば、2ーシクロベンテニル、2ーシクロヘキセニル、2ーシクロベンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメチルなどのC。。シクロアルケニルなどが挙げられる);

2

(5) アルキニル (例えば、ユチニル、1ープロピニル、2ープロピニル、1ーブチニル、2ーペンチニル、3ーヘキシニルなどのC₂-1,0アルキニル、好ましくは低級(C₂-6) アルキニルなどが挙げられる);

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフテルなどのCo-14アリール、好ましくはCo-10アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる);

ន

(7) アラルキル (例えば、1~3個のC<sub>9-14</sub>アリールを有するC<sub>1-9</sub>アルキル、好ましくは、フェニルーC<sub>1-4</sub>アルキル (例、ペンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、メチル、エチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが好ましく用いられる。

22

核炭化水森基柱置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ鶏、塩業、臭薪、ヨウ菜など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C.--アルキルチオなど)、電換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC.--アルキルアミノ、ジC

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

86

1-4アルキルアミノ、モノC<sub>2-6</sub>アルカノイルアミノ、テトラヒドロビロール、 ビペラジン、ビベリジン、モルボリン、チオモルホリン、ピロール、イミダンー ルなどの5~6 員の環状アミノなど)、フェニルー低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、C 3-7グロアルキル、エヌテル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル 数 (例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシーカルボニル、低級(C<sub>2-10</sub>) アラ ルキルオキシーカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、 ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、 ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、 プレコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメテル、メチル、エチ ルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシで間換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエ トキシなど)、C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ(例、一〇一CH<sub>3</sub>—〇一、一〇一C H<sub>2</sub>—CH<sub>3</sub>—〇一など)、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル(例、アセチル、プロ ビオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルボニル(例、メタンスルボニル、エタンス ルホニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタ

တ

ルホニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

15

A・で示される「配換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」およびR・で示される「電換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3組(好ましくは1ないし2個)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5~8員の芳香族複茶環、飽和または不飽和の非芳香族複素環(脂肪族複素環)等から水素原子1個を除いて形成される基などが滋げられる。

ಜ

ここで「芳香族複索環」としては、5~8員(好ましくは5~6員)の芳香族 単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、インオキ サゾール、チアゾール、インチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3 ーオキサジアゾール、1,2,4ーオキサジアゾール、1,3,4ーオキサジアゾー ル、1,2,3ーチアジアゾール、1,2,4ーチアジアゾール、1,3,4ーチアジア

b

また、A・で示される「歴境されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン 環が有していてもよい値換基としての「電換されていてもよい複索環基」および R・・で示される「歴検されていてもよい複繁環基」における「複繁環基」とし ては、上記した単環式複葉環(単環式芳香族複素環および単環式非芳香族複務 環)および5~8 員の環状炭化水素(C<sub>s-s</sub>シクロアルカン、C<sub>s-s</sub>シクロアル ケン、C<sub>s-e</sub>シクロアルカジエンなどの5~8 員(好ましくは5~6 員)の飽和 または不飽和の脂環式炭化水素;ペンゼンなどの6 員の芳香族炭化水素;など) から選ばれる2~3 個(好ましくは、2 個)の環が縮合して形成する縮合環から 水素原子1 個を除いて形成される基などであってもよく、これらの縮合環は飽和 の縮合環、部分的に不飽和結合を有する箱合環、芳香縮合環の何れであってもよ。

15

ន

2

かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった2個の複素環(好ましくは、1個の複素環と1個の芳香族複業環、さらに好ましくは、同一または異なった2個の芳香族複素環)が縮合した環;1個の複素環と1個の声音を複数素別とは、1個の複素環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複素環と1個のベンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香族複素環と1個のベンゼン環)が縮合した環;などが挙げられ、このような縮合環のスイミダンール、イミダン[1,2-a]ビリジン、キノリン、インキノリン、シンノリンなどが挙げられる。

22

WO 02/14513

09

PCT/JP01/06899

A・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有 していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複葉環基」およびR・・ で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複葉環基」は置換基を 有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したA・で示される 「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置 換基としての「置換されていてもよい炭化木素基」が有していてもよい置換基と 同様な基が挙げられる。

S

A・で示される「置換されていてもよいペンセン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、フッ素、塩菜、臭素、ョウ素などが挙げられる。

2

A・で示される「屋換されていてもよいペンゼン頃」におけるペンゼン頃が有 していてもよい屋換基としての「屋換されていてもよいアミノ基」としては、下 記のR・・で示される「屋換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げら れるが、なかでも、「屋換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げら れる「屋換されていてもよい炭化水素基」(上記したA・で示さ い屋換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「暨 換されていてもよい模案展基」(上記したA・で示される「壓換されていてもよ いべンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよ

12

れていてもよい複案環基」と同様な基など)および「囮換されていてもよいアシ

ಣ

ル基」(下記のA・で示される「歴典されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい電換基としての「置換されていてもよいアミノ基が母ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基が母ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基が母ましく、とりわけ、置換されていてもよいアルキル(例えば、ハロゲン(例、フッ茶、塩菜、臭煮、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、木酸基、配換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1-1</sub>アルキルチオなど)、密換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1-1</sub>アルキルチオなど)、砂C<sub>1-1</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-1</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルボリン、チオモルボリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6 貝の填状アミノなど)、フェニルー低級(C<sub>1-1</sub>)アルキル、C<sub>2-1</sub>ジクロアルキル、エステル化またはアミド化さ

ル、インブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、インペンチル、 メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから適ばれる価換基1~3 困をそれぞれ右していてもよいメチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチ メトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ (例、一0 換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロ イル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル (例、メ アルキル、好ましくは低級 (C<sub>1-6</sub>) アルキルなど] を1~2個有していてもよ たたいたもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボー またはこ,--,アルコキシで置換されていてもよいこ,--,アルキル(例、トリフル オロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-1</sub>アルコキシで圏 -CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>1</sub>-CH<sub>1</sub>-O-など)、ホルミル、C<sub>3-4</sub>アルカノ ネオベンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC1-10 ル、低級(C<sub>7-10</sub>)アラルキルオキシーカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-</sub> ,アルキルカルバモイル、ジC,-,アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子 タンスルホニル、エタンスルホニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル(例、 いアミノ抵が好ましい。

2

15

また、A・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン 森が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」は、ア ミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、 ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾー ルなどの5~6 真環の環構成意素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素 原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。 駿環状アミノ 基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フ ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、木酸基、チオール基、アミ ノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい。 「例、トリ フルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい。 「例、トリ フルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい。 「1-7 ルコキシ(例、メトキジ、エトキジ、プロボキジ、ブトキジ、トリフルオロメト キシ、トリフルオロエトキジなど)、ホルミル、C<sub>2-1</sub>アルカノイル(例、アセ チル、プロビオニルなど)、C<sub>1-1</sub>アルネルホニル(例、メタンスルホニル、

25

20

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

エタンスルホニルなど)などが挙げられ、曖険基の数としては、1~3個が好ました。

62

?\*。 A\*で示される「置後されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい躍換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、水

ß

<u>.</u>

- 素、「置換されていてもよい炭化水素基」(上記したA・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「個換されていてもよい関(化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい、なよい複素環基」(上記したA・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい圏換基としての「置換されていてもよい複類構基」と同様な基など)などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、
  - (1) 未禁、

2

(2) 屋換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、イングチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのCi-10アルキル、好ましくは低級 (Ci-0) アルキルなどが挙げち

16

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC。-,シクロアルキルなどが挙げられる);

8

れる):

- (4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2 ーペンテニル、3 ーへキセニルなどのC₂-1°アルケニル、好ましくは低級 (C₂-1) アルケニル、好ましくは低級 (C₂-1) アルケニルなどが挙げられる);
- (5) 国後されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロヘキセニル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメチルなどのC。,シクロアルケニルなどが挙げられる);

55

(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香抜基(例えば、フェニル、ピリジルなどが挙げられる)などがカルボニル基またはスルホニル払と結合したもの(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、インブチリル、パレリル、インバ

ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロプタ

ニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、個 ヘプタンカルボニル、クロトニル、2ーシクロヘキセンカルボニル、ペンソイル、 ル、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダ ゾールなどの5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されてい ルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど) 、ハロゲン原子または - アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど) 、 C.- アルキルスルホニ (2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアル クロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5~6 員の単環の芳香抜基 が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素,塩素、臭索、ヨウ 落など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チ ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した キル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシ C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミ てもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C.--アルコキシカルボニル、カ トキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C。 ル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) 、 C<sub>1-1</sub>アルキルスルフィ ンカルボール、シクロペンタンカルボール、シクロヘキサンカルボール、シクロ ルバモイル、モノC,-,アルキルカルバモイル、ジC,-,アルキルカルバモイル C,-,アルコキシで置換されていてもよいC,-,アルコキシ (例、メトキシ、エ /、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロー など)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシで歴換されていてもよいC<sub>1-4</sub>ア 換基の数としては、1~3個が好ましい。

9

15

23

A・で示される「屋換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、水紫、「置換されていてもよい炭化水薬基」(上記したA・で示される「囮換されていてもよい以化水薬基」(上記したA・で示される「囮換されていてもよい以化水菜基」と同様な基など)などがカルボニルオキン基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

22

WO 02/14513

64

PCT/JP01/06899

- (1) 大粉、
- (2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、ブチル、インブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC--10アルキル、好ましくは低級(C--0)アルキルなどが挙げら
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-1</sub>シクロアルキルなどが挙げられる);

h3)

ď

S

(4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2 ーペンテニル、3ーヘキセニルなどのC<sub>2-10</sub>アルケニル、好ましくは低級(C<sub>3-10</sub>) アルケニルなどが挙げられる):

2

- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロヘキセニル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメ
  - チルなどのC<sub>2-1</sub>シクロアルケニルなどが挙げられる); (6) 関換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) など がカルボニルオキン基と結合したもの、より好ましくはカルボキシル、係級 (C

15

8

ゲン (例、フッ茶、塩茶、臭茶、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、木酸基、関換されていてもよいチオール甚 (例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、 阻換されていてもよいアミノ 甚 (例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ビル・ンC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テレラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルボリン、チオモルボリン、ピロール、イミダソールなどの5~6 貝の頭状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、

ي

C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシで関後されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシで関後されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシで関後されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル(例、メタンスルボニル、エタンスルボニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルボニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル(例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、関換基の数としては、1~3個が好ましい。

b

A・セ示される「屋換されていてもよいペンゼン頃」におけるペンゼン環が有していてもよい関換基としての「アミド化されていてもよいカルボキツル基」と

2

2

#### (1) 水酸盐;

(2)「囮換されていてもよいアミノ基」(上記したA・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基として、の「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど); などがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

12

ಜ

A・で示される「置換されていてもよいペンゼン県」におけるペンゼン原が有していてもよい置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって碌のいずれの位置に置換していてもよい。また、A・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が2個以上の置換基を有する場合、これものうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級(C<sub>1-8</sub>)アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級(C<sub>1-8</sub>)アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級(C<sub>1-8</sub>)アルキレンジオキン(例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-など)、低級(C<sub>1-8</sub>)アルキレンジオキン(例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、低級(C<sub>2-8</sub>)アルケニレン(例、-CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CH<sub></sub>

52

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

2

また、A゚で示される「置換されていてもよいペンゼン環」としては、式:

で示されるベンゼン環上の「a」の位置に少なくとも一つの屋換基を有するベンゼン環が好ましく、なかでも、式:

15

[式中、A・\* は置換基R・\*以外にさらに置換基を有していてもよいペンゼン廣を、R・\*は置換されていてもよい炭化水紫基、置換されていてもよい複素環港、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R・\*・Y・・で表される基(式中、Y・は酸素原子または酸化されていてもよい硫質原子を、R・\*は置換されていてもよい複類系

環基を示す)を示す]で扱されるベンゼン環が好ましく、とりわけ、式

環基を示す)が好ましく、なかでも、置換されていてもよい炭化水素基、置換さ れていてもよい複素環基、ハロゲン原子などが好ましく、とりわけ、置換されて い複素環基、ハロゲン原子、憧挽されていてもよいアミノ基または式 R4・-Y 一で表される基(式中、Y・は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子 を、R・・は屋換されていてもよい炭化水素基または屋換されていてもよい複素 式中、R³・としては、置換されていてもよい炭化水紫基、置換されていてもよ [式中、R゚・は上記と同意鶾を示す] で表されるベンゼン環が好ましい。上記 いてもよい低級アルキル基またはハロゲン原子が好ましい。

2

上記式中、B・で示される「歴換されていてもよい5~8員頭」としては、例

2

分的に不飽和結合を有していてもよく、さらに芳香環を形成していてもよい。環 てもよい飽和の5~8 具環などが挙げられるが、かかる飽和の5~8 具環は、部 **的和の2価の基を示す] で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有してい** 「式中、Z・は、環B・が置換されていてもよい飽和の5~8員環を形成しうる B\*としては、置換されていてもよい飽和の5~8 員頃が好ましい。

12

的位における二重結合以外の頃3・を構成する結合が全て飽和の一重結合(単結 なお、ここで、頃B・としての「置換されていてもよい飽和の5~8 員環」に おける「飽和の5~8員環」とは、「塀B・とキノリン環とが裕合環を形成する 合)である5~8員環」を意味し、環10・としての「置換されていてもよい不飽

8

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

「吸B・とキノリン原 とが縮合環を形成する部位における二重結合以外の環B・を構成する結合の少な 印の5~8員環」における「不飽和の5~8員環」とは、 、とも一つが不飽和結合である5~8員頭」を意味する。

**込和の5~8員県を形成しうるものであれば何れでもよい。すなわち、2・とし** P数が2~5の飽和の2価の炭化水紫払)であれば何れでもよいが、その具体例 には、直鎖部分の原子数が2~5の飽和の2価の基(好ましくは、直鎖部分の原 上記式中、2・で示される飽和の2価の基は、頃B・が囮換されていてもよい としては、例えば、

(1) -(CH<sub>2</sub>),- (alは2~5の整数を示す。)、

2

- (2) -(CH<sub>J</sub>)<sub>1</sub>-Z''-(CH<sub>J</sub>)<sub>2</sub>- (b1およびb2は同一または異なって 0~4の整 数を示す。但し、b1とb2との和は1~4である。Z'はNH, O, S, SOまたは
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>al</sub>-Z\*¹-(CH<sub>2</sub>)<sub>ar</sub>-Z\*¹-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>- (d1, d2およびd3は同一または **員なって0~3の整数を示す。但し、d1,d2およびd3の和は0~3である。2。** およびZ\*社それぞれNH, 0, S, SOまたはSO<sub>2</sub>を示す)、

15

- (4)  $-(CH_{\mathfrak{p}_{1}}-Z^{*1}-(CH_{\mathfrak{p}_{1}}-Z^{*2}-(CH_{\mathfrak{p}_{1}})-Z^{*3}-(CH_{\mathfrak{p}_{1}})-(CH_{\mathfrak{p}_{1}})$  (e1, e2, e34s). Je4は同一または異なって0~2の整数を示す。但し、d1, d2およびd3の和は t) など (好ましくは、-(CH,),,- (a1は2~5の整数を示す。) ) が挙げら 0~2である。Z\*1, Z\*\*およびZ\*\*はそれぞれNH, O, S, SOまたはSO。を示
- (klは1~4の整数)、-S-(CH),, (klは1~4の整数)、-(CH),,,-S-(klは 1~4の整数)、.NH-(CH,),,- (k1は1~4の整数)、.(CH,),,-NH- (k1は1 ~4の整数)、-(CH), -(k2は2~5の整数)、-NH-NH-、-CH,-NH-NH-、 h、具体的には、例えば、.O.(CH.),,, (k1は1~4の整数)、.(CH.),,,-O. NH-NH-CH<sub>1</sub>-、-NH-CH<sub>3</sub>-NH-などの2価の基が挙げられる。

8

のように例示される「置換されていてもよい飽和の5~8員跟」のみならず、部 分的に不飽和結合を有する「置換されていてもよい不飽和の5~8 員環」、ある ハは「世換されていてもよい5~8員の芳香環」であってもよく、このような場 上記式中、B・セデされる「置換されていてもよい5~8員環」としては、

PCT/JP01/06899

69



で安される頃において、2 "は、上記の如く例示した「直倒部分の原子数が2~ 5の飽和の2価の基」における結合の一部が不飽和結合に変換された2価の基を 示していてもよい。

メチワンなど)、 段骸(C'-。) アルキワンオキシ(B、一CHューOーCHュー、 また、該2価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、該2価 れていてもよいペンゼン環」が有していてもよい「躍換基」と同様な基およびオ 抜2価の基が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互 いに結合して、例えば、低极 (C<sub>1-0</sub>) アルキレン (例、トリメチレン、テトラ -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-など)、低极(C<sub>1-8</sub>)アルキレンジオキシ(例、-O-の基に結合可能であればいずれでもよく、例えば、上配A・で示される「置換さ キソ基などが挙げられる。かかる置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個) 同一または異なって、皎2価の基のいずれの位置に置換していてもよい。また、 CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、低极(C<sub>2-6</sub>)アルケニレン (例、-CH2-CH=CH-、-CH2-CH-CH=CH-、-CH2-C H=CH-CH。-など)、低級(C₁-゚) アルカジエニレン(例、-CH=C FI-CH=CH-など)などを形成していてもよい。 ß

2

9

上記式中、X・で示される「直鎖部分の原子数が1~4の2価の基」としては、 (1) -(CH)n- (fiは1~4の整数を示す。)、 (2) ー(CH.),,ーX・'ー(CH.),,ー(g1およびg2は同一または異なって0~3の蛏 数を示す。但し、g1とg2との和は1~3である。X\*iはNH, O, S, S0または

ಣ

(3) -(CH.)<sub>h</sub>,-X・¹-(CH.)<sub>h</sub>,-X・¹-(CH.)<sub>h</sub>,- (h.1, h2およびh3は同一生たは X・1およびX・1の少なくとも一つは好ましくはNHを示す。) などの飽和の2価の 異なって0~2の整数を示す。但し、h1, h2およびh3の和は0~2である。X\* 'およびX'\*はそれぞれNH, O, S, SOまたはSO<sub>1</sub>を示す。但し、h2が0のとき、

£

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

2

基および一部の結合が不飽和結合に変換された 2 価の基などが挙げられ、具体的

には、例えば、-O·(CH,)<sub>ks</sub>- (ksは1~3の整数)、-(CH,)<sub>ks</sub>-O- (ksは1~3の 整数)、.S.(CH,)k3· (k3は1~3の整数)、.(CH,)k3·S. (k3は1~3の整数) ·NH-(CH,) [13- (k3) 11~3の整数)、 -(CH,) [13-NH- (k3) 11~3の整数)

**亀成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基がさらに好ましく、なかでも、** (CH.)\*・・ (k4は1~4の路数) 、 —CH=CH-、-C=C-、-CO-NH-、 X\*としては、-CO-O-CH3-を除く2価の基が好ましく、直貸部分を -SO<sub>2</sub>-NH-などの2街の勘が挙げられる。

s

C,-,アルキレン、C2-,アルケニレンなどが好ましく、C,-,アルキレン、と

りわけメチレンが好ましく用いられる。

2

基などが挙げられる。かかる置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一 **育していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合** ハてもよいベンゼン環」が有していてもよい「置換基」と同様な基およびオキソ Xºで示される2価の基は、任意の位置 (好ましくは炭素原子上) に置換基を 可能なものであればいずれでもよく、例えば、上記A・マ示される「置換されて

たは異なって、核2価の基のいずれの位置に置換していてもよい。

12

段 (C<sub>1-6</sub>) アルキル (欧、メチル、ユチル、プロピル、インプロピル、プチル、 インプチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、インペンチル、ネ すペンチル、ヘキシルなど)、低級 (C。-,) シクロアルキル (例、シクロブロ X・で示される2価の基が有していてもよい好ましい間狭基の例としては、低 ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなど) tルミル、気骸 (C₂-1) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、プチリ vなど)、低級(C<sub>2-1</sub>)アルコキシーカルボニル、低数(C<sub>1-6</sub>)アルコキシ **水酸基、オキソなどが挙げられる。** 

ಣ

「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよ |置換されていてもよい炭化水素基」(上記したA゚で示される「配換されてい ·複素環基」(上記したA・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」に てもよいベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての 上記式中、R・・・で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、

2

PCT/JP01/06899

メトキン、エトキン、プロポキン、プトキン、トリフルオロメトキン、トリフル ル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC,-4アルコキシ(例、 ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~ 6 員頃の環構成窒素原子から水素原子 1 個を除いて形成され、窒素原子上に結合 手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。眩暈状アミノ基は、置換 臭茶、ヨウ索など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボ キシル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-1</sub>アルキル (例、トリフルオロメチ オロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-1</sub>アルカノイル (例、アセチル、プロピオ ニルなど)、C,--アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホ おけるベンゼン頃が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複 **素蝦基」と同様な基など)および「置換されていてもよいアシル基」(上記した** ど)から選ばれる置換基を1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる A・セ示される「置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有し **基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ案,塩素、** が、R・・マ示される「憧換されていてもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基 ていてもよい団換基としての「置換されていてもよいアシル基」と同様な基な ニルなど)などが挙げられ、憧換基の数としては、1~3個が好ましい。 同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、

2

R'・・で示される「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換

15

基としては、 (1) <u></u> **位換されていてもよいアルキル (例** 

20

(1) 極換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチル、インプチル、secープチル、tertープチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デッルなどのCi-oアルキル、好ましくは低級 (Ci-o)アルキルなどが挙げられる):

22

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロペキシル、シクロヘブチル、シアノオクチルなどのCo-sシクロアルキルなどが挙げられる) : 膝シクロアルキルは、ペンゼン環と箱合し、インダン (例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、

テトラヒドロナフタレン (例、テトラヒドロナフタレンー5ーイル、テトラヒドロナフタレンー6ーイルなど) など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく; さらに、厳シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、ビシクロ [3. 2. 2] オクチル、ビシクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロ~キシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ [2. 2. 1] ヘブチルなど) の架橋環式炭化木紫 残基を形成していてもよい;

Ľ.

(3) 監換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2 ーペンテニル、3ーヘキセニルなどのC<sub>2-1</sub>。アルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2</sub>-3) アルケニルなどが挙げられる);

2

(4) 団後されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロへキセニル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーンクロヘキセニルメチルなどのC3-1ンクロアルケニルなどが挙げられる);

15 (5) 屋校されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルーC<sub>1-4</sub>アルキル (例、ペンジル、フェオチルなど)などが挙げられる); (6) ホルミルまたは蜃換されていてもよいアシル (例えば、C<sub>2-4</sub>アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、プチリル、イソブチリルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げら

20 れる);

(1) 囮換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど);

(8) 超級されていてもよい複素環基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、インチアゾール、インキサゾール、インキナゾール、インチアゾール、インキナゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トコッパー・カンのかめのコス、結業国ユントKKRを第四エから過げれた1~2番のへ

リアゾールなどの強集原子、硫黄原子および酸素原子から避ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の労吞族複業環から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダソリジン、イミダソリン、ピラソリン、ピランリジン、ピランリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジア、オキサジアジン、

74

チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ビラン、テトラヒドロビランなどの強楽原子、硫質原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複業環から水素原子1個を除いて形成される私など);などが好ましい。

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、 (2) 置換されていてもよいシクロアルキル、 (3) 置換されていてもよいアルケニル、 (4) 置換されていてもよいアルケニル、 (6) 置換されていてもよいアラルキル、 (6) 置換されていてもよいアラルキル、 (6) 置換されていてもよいアラルキル、 および

S

ノ、ジC<sub>1-1</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピベラジン、ピベリジン、 アルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の敷としては、1~3 ロポキシ、プトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状ア (8) 置換されていてもよい複楽環基が有していてもよい置換基としては、ハロ ゲン(例、フッ紫,塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン原子またはC<sub>1-1</sub>アル コキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、ブ **木酘基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1-1</sub>アルキルチオ** など)、 置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノC,-,アルキルアミ ルカルバモイル、ジC,-,アルキルカルバモイル (好ましくは、ハロゲン、ハロ ゲン化されていてもよい低級 (C,-,) アルキル、ハロゲン化されていてもよい コキシで置換されていてもよいC<sub>1-1</sub>アルキル、ハロゲン原子またはC<sub>1-1</sub>アル 氐級(C.--1)アルコキシ、フェニルー低級(C.1-1)アルキル、C3-1シクロ ---アルキレンジオキシ(例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル(欧、アセチル、プロピオニルなど)、 C.- Tルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、 (C,-10) アラルキルオキシーカルボニル、カルベモイル、モノC,-\*アルキ 11/11 ミノなど)、カルボキシル基、低級 (C.-.) アルコキシーカルボニル、低級 フェニルー低級 (C,-,) アルキル、C,-,シクロアルキル、シアノ、

8.

22

15

2

R'・で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、とりわけ、置

換されていてもよいアルキル [例えば、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール (例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ 基 (例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、でC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダソールなどの5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルを(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、低級(C<sub>1-10</sub>)アラルキルオキシーカルボニル、カルベモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバエイル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバエイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバエイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバエイル、エフゲン原子また

ໝ

2

19

上記式中、R\*\*で示される「薩換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、C<sub>6-8</sub>ンクロアルカン (例、シクロペンタン、シクロヘキサン、ツクロヘブケン等)、C<sub>6-8</sub>シクロアルケン (例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロインアン、2-シクロペンテン、2,6-シクロペンテン、2,6-シクロヘキサジエン等)などの5-8員(好生しくは5-

52

和あるいは不飽和の非芳香族単環式複葉環(脂肪族複素環)等;およびこれらの ないし3種 (好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個 (好ましくは1ないし 4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5~8員の芳香族単環式複素環、飽 6 員)の飽和または不飽和の脂漿式単環式炭化水業;ペンゼンなどの6 員の芳香 単環から選ばれる同一または異なった2~3個の環が縮合した環等から水薪原子 族単環式炭化水素;酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から避ばれたヘテロ原子1 1個を除いて形成される基などが挙げられる。

LO.

ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、 「非芳香族単環式複素環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、 ソオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキ ン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピ ここで「芳香族単環式複素環」としては、5~8員(好ましくは5~6員)の サジアジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリ ンなどの5~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和の単環式非芳香 族複案環 (脂肪族複素環) など、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一部ま 芳香族単環式複素環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イ テトラヒドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリン、 ジアゾール、1,2,3ートリアゾール、1,2,4ートリアゾール、テトラゾール、 ソール、1,2,3ーチアジアソール、1,2,4ーチアジアソール、1,3,4ーチア 2,3ーオキサジアソール、1,2,4ーオキサジアソール、1,3,4ーオキサジア たは全部の二重結合が飽和した5~8員の非芳香族複素環などが挙げられる。

15

2

2個)の同一または異なった斑が縮合して形成する縮合斑から水漿原子1個を除 記の如く例示した単環の同案または複案環から選ばれる2~3個(好ましくは、 R\*・で示される「関換されていてもよい環状基」の「環状基」は、上 いて形成される基などであってもよく、これらの縮合項は飽和の縮合環、 こ不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環の何れであってもよい。 また、

52

23

しくは、1個の複素環と1個の芳香抜複素環、さらに好ましくは、同一または異 かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった2個の複素環(好ま

WO 02/14513

92

PCT/JP01/06899

なった 2個の芳香族複葉環)が縮合した環;1個の複素環と1個の同案環(好ま しくは、1個の複紫環と1個のペンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香枝複 **森環と1個のベンゼン環)が絡合した環;などが挙げられ、このような縮合環の** 具体倒としては、倒えば、インドール、ベンンチオフェン、ベンゾフラン、ベン ズイミダゾール、イミダン[1,2-a]ピリジン、キノリン、インキノリン、シンノリ ンなどが挙げられる。

ໝ

5~6員の環状基が好ましく、5~6員の芳香頌基が好ましく、さらにフェニル、 れていてもよい炭化水粧基」が有していてもよい置換基と同僚な基が挙げられる。 フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル(好ましくは、6員環)などが好ましく、 いベンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換さ bよい置換基としては、例えば、上記したA・で示される「置換されていてもよ R2・で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」が有していて R2・で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、 とりわけフェニルが好ましい。

2

式 (1a) で表される化合物またはその塩のなかでも、式 (11a)

15

(H)

ていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複紫環基、ニトロ基、ハログン いてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す」で 1の2価の基を、R''' は1~2個の置換されていてもよい低級アルキル基で置 原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R\*\*-Y\*- で扱される基(式 中、Y・は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R・・は置換されて [式中、A・' は屋換基R・い以外にさらに置換基を有していてもよいペンゼン環 を、B・は置換されていてもよい5~8 員蹟を、X・は直鎖部分の原子数が1~ 換されたアミノ基を、R\*\*は置換されていてもよい環状基を、R\*\*は置換され

PCT/JP01/06899

11

表される化合物またはその塩;および

八(118)

$$\begin{cases} A^{3s} & R^{1a} \\ & A^{a} & N \end{cases}$$
 (11a')

2

9

上記式中、A・・で示される「電換基R。\*以外にさらに置換基を有していてもよいペンゼン環」およびA・・で示される「置換基R。・以外にさらに置換基を有していてもよいペンゼン環」における「ペンゼン環」が、置換基R・・以外に有していてもよい「置換基」としては、上記A・で示される「置換されていてもよいへンゼン環」における「ペンゼン環」が有していてもよい「置換选」と同様なものが挙げられる。

2

上記式中、R<sup>14</sup>・で示される「置換されたアミノ払」としては、上記R<sup>14</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ払」から無置換のアミノ基を除いた基、すなわち、上記R<sup>14</sup>で示される「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を同一または異なって1~2個有するアミノ基などが挙げられるが、なかでも、「1~2個の置換されていて もよい低級アルキル基で置換されたアミノ基」が好ましい。

8

WO 02/14513

28

PCT/JP01/06899

かかろ「1~2個の圖換されていてもよい低級アルキル基で圖換されたアミノ 基」としては、

- (1) ハロゲン (例、フッ素, 塩素、臭素、ヨウ素など)
- (2) 二トロ、
- (3) シアノ、

s

- (4) 水酸基、
- (5) 屋換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオな
- (6) 関換されていてもよいアミノ描 (例、アミノ、モノC'--,アルキルアミノ、ジC'--,アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルポリン、ゲオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6 興の環状アミノなど)、

2

(1) エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル苔(例、カルボキシル、C1-4アルコキシカルボニル、低极(C1-10)アラルキルオキシーカルボニル、カルバモイル、モノC1-4アルキルカルバモイル、ジC1-4アルキルカルバモイルなど)、

2

- (8) ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、
- (9) ハロゲン原子またはCi-aアルコキシで置換されていてもよいCi-aアルコキン (例、メトキン、エトキン、トリフルオロメトキン、トリフルオロエトキツなど)、

- (10) C<sub>1-4</sub>アルキレンジオキシ (例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-C H<sub>3</sub>-O-など) 、
- (11) フェニルー(報 (C,-1) アルキル、
- 25 (12) C<sub>3-1</sub>シクロアルキル、ホルミル、C<sub>3-4</sub>アルカノイル(例、アセチル、 プロピオニルなど)、
- (13) C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニル など)
- (14) C<sub>1-4</sub>アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフ

イニルなど) などから避ばれる間換基1~3個を有していてもよい低級 (C<sub>1</sub>。) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチル、インブ チル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、インペンチル、ネオペン チル、ヘキシルなど) を1~2個で置換されたアミノ基が挙げられ、アミノ基の 関換基が2個である場合、同一でも異なっていてもよい。

2

上記式中、R3・およびR3・で示される「置換されていてもよい炭化水薬基」としては、上記A・で示される「置換されていてもよいペンゼン環」における「ペンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。

上記式中、R\*\*およびR\*\* で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、上記A\*で示される「置換されていてもよいペンゼン環」における「ペンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい複業環基」と同様なものが挙げられる。

2

上記式中、K3・およびR3・で示される「躍換されていてもよいアミノ基」としては、上記Aで示される「蹬挽されていてもよいペンゼン環」における「ペンゼン環」が蹬換基として有していてもよい「階換されていてもよいアミノ基」と同様なものが挙げられる。

2

2

上記式中、式 R\*\*-Y\*- で変される基において、R\*\*で示される「置換されていてもよい複糸環基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、上記 A\*で示される「置換されていてもよいペンゼン環」における「ペンゼン環」が置換基として有していてもよい「置換されていてもよい炭化水素基」および「匯換されていてもよい炭水素基」および「匯換されていてもよい炭水素基」および「匯換されていてもよい炭水果基」と

8

上記式中、式 R1・-Y・- で表される基において、Y・で示される「酸化されていてもよい硫質原子」としては、例えば、S, S(O), S(O)。などが挙げられる。

32

式(1a)で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。また、式(1a)で表される化合物またはその塩は、例えば下記の方法、あるいはテトラへドロンレターズ、40巻、5643~5646頁、特開平3-20189号公報、特公昭48-30280号公報などに記載の方法またはそれ

WO 02/14513

8

PCT/JP01/06899

こ準じた方法によって製造できる。

下記の各製遺法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない限り、化合物(1 a)と同様な塩を形成していてもよい。

また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC<sub>1-8</sub>アルキル カルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルカル ボニル、C<sub>1-8</sub>アルキルオキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エト キシカルボニル、tーブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、エト もシカルボニル、tーブトキシカルボニルなど)、C<sub>1-10</sub>アラルキルオキシカルボニル (例えば、ペンズオキシカルボニルなど)、C<sub>1-10</sub>アラルキルオキシカルボニ ル (例えば、ペンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用 いられる。これらの筐換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ紫、塩紫、異 森、ヨウ素など)、C<sub>1-8</sub>アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニ ル、プチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、壁換基の数は 1 ないし 3 個程度

2

ន

キル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、textーブチルなど)、フェニル、C<sub>1-10</sub>アラルキル(例えば、ペンジルなど)、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、C<sub>1-10</sub>アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これ

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC1-9アル

(1871/Z0 OM

PCT/JP01/06899

ちの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ葉、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C'--gアルキル、フェニル、C'--oアラルキル、ニトロ基などが用いられ、 置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに即じる方法 (例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー (J.F.W.McOmieら、プレナムプレス社)に配他の方法 が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Nーメチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸バラジウムなどで処理する方法が用いられる。

式 (1a) で教される化合物またはその塩のうち、R'・が無置換のアミノ基である式 (1aa) で教される化合物またはその塩は、例えば、以下のスキームによって製造することができる。

2

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

$$\begin{array}{c} A^{a} \\ A^{a} \\ \hline \\ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} A^{a} \\ \hline \\ \end{array}$$

[式中、各配号は上記と同意魏を示す]

特別平3-220189号公報、特公昭48-30280号公報などに記載の 方法またはそれに作じた方法に従って、式 (111a) で扱される化合物または その塩と式 (1Va) で扱される化合物またはその塩とを反応させて得られる式 (Va) で扱される化合物またはその塩を環化反応に付すことにより、式 (1a a) で数される化合物またはその塩を環化反応に付すことにより、式 (1a

式(1g)で妻される化合物またはその塩は、例えば、以下のスキームによっても製造することができる。

テトラヘドロンレターズ, 40巻, 5643~5646頁などに配轍の方法ま たはそれに抑じた方法に従って、式(VIa)で扱される化合物またはその塩と させることにより、式 (1a) で表される化合物またはその塩を得ることができ 式 (VIIョ) で表される化合物またはその塩とを反応させて得られる式 (VI | I a ) で表される化合物またはその塩を式R1・2・1で衰される化合物と反応 [式中、2•'はアルカリ金属を示し、その他の記号は上記と同意義を示す]

2・1で示されるアルカリ金属としては、例えば、リチウム、ナトリウム等が

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を 与えなければ特に制限はないが、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエー

WO 02/14513

84

PCT/JP01/06899

メタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化木素系溶媒(例 えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、アミド系溶媒(ジメチルホ テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロ 媒 (酢酸エチル、酢酸メチル等) 、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等が ルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル系符 用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。

ないし10モル当母であり、この時の反応温度は約-80℃ないし200℃、好 式(V1111a)で表される化合物またはその塩に対して使用する式R1・2・ で表される化合物の最は、約0.5ないし20モル当最、好ましくは約0.8 ましくは約-80℃ないし80℃であり、反応時間は約0.1ないし96時間、

好ましくは約0.5ないし72時間である。

10

の塩を原料として用い、以下の反応に従って、種々変換することによって、製造 ミノ基でない化合物またはその塩は、公知の方法に陥じて製造することができる が、例えば、上配スキームで合成される式(1ョョ)で扱される化合物またはそ また、式(1a)で表される化合物またはその塩のうち、R1・が無償換のア

12

ß

86

どのハロゲン原子あるいはメタンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のスルホン酸エステルなどが挙げられる。

2

反応は、無溶媒あるいは溶媒中で行ってもよい。溶媒としては、反応に影響を与えなければ怖に削頭はないが、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジェチルエーテル、デトラとドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジェチルエーテル、ディン、ジグロエタン、グロロホルム、四塩化炭素等)、炭化木素系溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、アミド系溶媒(ジメチルボン トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、アミド系溶媒(ジメチルボン トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、アミド系溶媒(別えばペンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、アミド系溶媒(別なばペンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、エステル系溶媒(所設エチル、群談メチル等)、アセトニトリル、ジメチルスルホキンド等が用いられ、また、これらを2つ以上混合して用いてもよい。また、場合によっては、塩基(例えば、トリエチルアミノー1、3ージメチルバーとドロー1、3、2ージアザホスホリン、炭酸木素ナトリケム、炭酸木素カリケム、炭酸ナトリケム、炭酸木素カリケム、炭酸木素カリケム、炭酸木・カラン・カーカン、ガ酸・カるいは、相同移動触媒(例えば、臭化テトラブテルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモーウム等の回級アンモニケムが塩類および18ークラヴンー6等のクラウンエーテル類等)または、塩基および相関移動触媒の存在下に行ってもよい。

2

(laa)

15

(Taa)

式(188)で表される化合物またはその塩に対して使用する式R1・1、L・で要される化合物の量および式(18b)で要される化合物またはその塩に対して使用する式R1・1、L・で表される化合物の量は、約0.5ないし20モル当蚤、好ましくは約0.8ないし10モル当量であり、この時の反応道度は約-20℃ないし200℃、好ましくは約20℃ないし150℃であり、反応時間は約0.1ないし96時間、好ましくは約0.5ないし72時間である。用いられる塩素の風は、通常、式(188)または式(18b)で表される化合物に対して、約の風は、通常、式(188)または式(18b)で表される化合物に対して、約

2

さらに、式(Iaa)~(Iad)で教される化合物またはその塩において、環A・における環換基が塩茶、臭茶、ヨウ素等のハロゲン原子である場合には、公知の躍換反応(給木カップリング反応、Stull反応、ヘック反応等)により、容易に溜々の官能基(媒A・で示されるベンゼン環が打していてもよい電換基な

0. 5ないし10モル当量、好ましくは約1ないし5モル当量である。

28

(式中、R'・'、およびR'・' 'はそれぞれアミノ茲の置換基(好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル基)を示し、L\*は脱離基を示す。]

し、で示される脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨード原子な

ш

ど)に変換することができる。

このようにして得られる化合物 (1a) は、公知の分離精製手段、例えば磯箱、竣圧機箱、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

また、本発明のスクリーニング法またはスクリーニング用キットで得られるG PR14 (SENR) アンクゴニストとして有用な化合物として、例えば式(1b):

S

$$Ar - X - (CH) - Y$$
 (1b)

[式中、Arは置換されていてもよいアリール基を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示し、Rは水業原子または置換されていてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはArまたはArの置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す]で装される化合物またはその塩も挙げら

2

5

上記式中、Arは「屋換されていてもよいアリール基」を示す。 取「置換されていてもよいアリール基」の「屋換基」としては、例えば、 (i) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、(ii) ハロゲン原子 (例えば、 フルオロ、クロル、プロム、ヨードなど)、(iii) 低級アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキジ、エチレンジオキンなどのC, - 。アルキレンジオキシ基 キシ基など)、(iv) ニトロ基、(v) シアノ基、(vi) ヒドロキシ基、(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基、(viii) 低級シクロアルキル基 (例えば、シクロブルキル基など)、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチ どのC。- 。シクロアルキル基など)、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチなどのC。- 。シクロアルキル基など)、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルオなど)、(ix) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチなど)、(ix) フェンがとのモノー。アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノーC, - 。アルキルアミノ、コチルアミノ、

೪

32

WO 02/14513

88

PCT/JP01/06899

ジュチルアミノなどのジーC<sub>1-8</sub>7ルキルアミノ基など)、 (xiii) 例えば1 個の貧素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子などから避ばれるヘデロ 原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7員環状アミノ基 (例えば、ピロ リジノ、ピベリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、 (xiv) 低級アルキルーカルボニルアミノ菇 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、プチリルアミノなどのC, -。アルキルーカルボニルアミノ基など)、 (xv) アミノカルボニルオキシ基、 (xvi) モノー低級アルキルアミノーカルボニルオキシ エチルアミノーカルボニルオキシ エチルアミノカルボニルオキシ エチルアミノカルボニルオキシ エチルアミノカルボニルオキシ エチルアミノカルボニルオキシ (xvii) ジー低級アルキルアミノーカルボニルオキシ (Mえば、ジメチルアミノカルボニルオキシ (xviii) 低級アルキルスルボニルオ・シ (M文は、メチルスルボニルオキシ (Mxiii) 低級アルキルスルホニルアミノ (M文は、メチルスルホニルアミノ (M文は、メチルスルホニルアミノ (M文は、メチルスルホニルアミノ (M文は、メチルスルホニルアミノ (M文は、メチルスルホニルアミノ (M文は、メチルスルボニルアミノ (M文は、メチルスルボニルアミノ (M文は、メチルスルボニルアミノ (M文は、メチルスルボニルアミノ、エチルスルボニルアミノ、ブロピルスルホニルアミノ (Mえん)、

2

(xix) 低級アルコキシーカルボニル描(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニル、インプトキシカルボニルなどのC<sub>1</sub> - 。アルコキシーカルボニル塩など)、(xx) カルボキシル基、(xxi) 低級アルキルーカルボニル描(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル、ボエルなどのC<sub>1</sub> - 。アルキルーカルボニル塩など)、(xxii) 低級シクロアルキルーカルボニル(例を详、シクロプロピルカルボニル、シカロプチルカルボニ

15

キルーカルボニル (倒えば、シクロプロピルカルボニル、シクロプチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどのC。-。シクロアルキルーカルボニル基など)、 (xxii) カルバキイル基、 (xxiv) モノー低級アルキルーカルバキイル、 (xxiv) カルバキイル エチルカルバキイル、プラピルカルバキイル、ブチルカルバキイル、ビービルカルバキイル、ブチルカルバキイルなどのモノーC, アルキル

2

ーカルバモイル基など) (xxv) ジー低級アルキルーカルバモイル基 (例えば、ジエテルカルバモイル、ジブチルカルバモイルなどのジーC, -。アルキルーカルバモイル基とと)、 (xxvi) 低級アルキルスルボニル器 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルボニル、プロピルスルボニルはどのC, -。アルキルスルボニルはなど)、 (xxvii) 低級シクロアルキルスルホニル (例えば、ジクロペンニル基など)、 (xxvii) 低級シクロアルキルスルホニル (例えば、ジクロペン

8

チルスルホニル、シクロへキシルスルホニルなどのC。」。シクロアルキルスル ホニルなど)、 (xxviii) フェニル払、 (xxix) ナフチル枯、 (xxx) キノーフ エニルー低級アルキル枯 (倒えばペンジル、フェニルエチルなどのキノーフェニ ルーC<sub>1</sub> -。アルキル枯など)、 (xxxi) ジーフェニルー低級アルキル括 (例え ば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなどのジーフェニルーC<sub>1</sub> -。アルキ ル枯など)、 (xxxii) キノーフェニルー低級アルキルーカルボニルオキシ結 (例えばフェニルメチルカルボニルオキシ、フェニルエチルカルボニルオキシなどのモノーフェニルーC<sub>1</sub> -。アルキルカルボニルオキシなどのモノーフェニルーC<sub>1</sub> -。アルキルーカルボニルオキシ替など)、

w

2

(xxxiii) ジーフェニルー低級アルキルーカルボニルオキシ菇(例えば、ジフェニルメチルカルボニルオキシ、ジフェニルエチルカルボニルオキシなどのジーフェニルー  $C_{1-a}$  アルキルーカルボニルオキシ菇など)、 (xxxiv) フェーナン・ A ボールボニルオ・ション A (xxxiv) A (x

16

೫

フェニルーエチルアミノなどのフェニルーC, \_ 。 アルキルアミノなど)、 (xxxxiii) フェニルー低极アルキルスルホニル猫(倒えば、フェニルーメチル スルホニル、フェニルーエチルスルホニルなどのフェニルーC, \_ 。 アルキルス ルホニル指など)、 (xxxxiv) フェニルスルホニル猫、 (xxxxv) フェニルー低 殺アルキルスルフィニル猫(倒えば、フェニルーメチルスルフィニル、フェニル ーエチルスルフィニル在(図えば、フェニルーメチルスルフィニル、フェニル

22

(xxxxxi) フェニルー低級アルキルスルホニルアミノ苺 (例えば、フェニルーメチルスルホニルアミノ、フェニルーエチルスルホニルアミノなどのフェニルーC<sub>1</sub> - \*\* アルキルスルホニルアミノ 墓など)および (xxxxvii) フェニルスルホニルアミノ 甚 [数 (xxviii) フェニル基、 (xxix) ナフチル苺、 (xxxx ) モノーフェニルー低級アルキル苺、 (xxxxi) ジーフェニルー低級アルキル苺、 (xxxxi) デーフェニルー低級アルキルカルボニルオキシ苺、 (xxxxii) ジーフェニルー低級アルキルーカルボニルオキシ苺、 (xxxxii) ジーフェニルー低級アルキルーカルボニルオキシ苺、 (xxxxii) フェノキシ苺、 (xxxxi) モノーフェニルー低級アルキルーカルボニル店、 (xxxxii) ジーフェニルー低級アル

S

(xxxviii) フェノキシカルボニ

(xxxx) フェニル

(xxxxi) フェニルー低級アルキルーカルボニルアミノ茲、

カルベキイル猫、

万瓶、

2

(xxxix) フェニルー低級アルキルーカルパモイル基、

キルーカルボニル基、 (xxxvii) ベンゾイル基、

(xxxxii) フェニルー低級アルキルアミノ、(xxxxii) フェニルー低級アルキルスルホニル酱、(xxxxiv) フェニルスルホニル酱、(xxxxx) フェニルスルホニル酱、(xxxxx) フェニルー低級アルキルスルホニルアミノ番および (xxxxxii) フェニルスルホニルアミノ基は、更に、例えば、低級アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、ブチル、30c.ブチル、tert・ブチル、インプロピル、インプロポキシ、は数アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、インプロポキシ、nープトキシ、インプトキシ、80c.ブトキシ、tert・ブトキシなどのC, - 。アルコキシな

12

ន

ど)、ハロゲン原子 (倒えば、クロル、プロム、ヨードなど) 、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、アミノ、モノー低級アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルでジン、エテルアミノ、(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ガロビルアミノなどのモノーC, -。アルキルアミノなどのジーC, -。アルキルアミノなどのジーC, -。アルキルアミノなどのジーC, -。アルキルアミノなどのジーC, -。アルキルアミノなどのジーC, -。アルキルアミノなどのジーC, -。アルキルーカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなどのC, -。アルキルーカルボニルなど)、ペンソイルなどから遊ばれた1ないし4額の環換基を有していてもよい]などが挙げられる。

26

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、クロル、プロム、ヨードなど)を有してい

てもよい低級アルキル若 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC, - 。アルキル 基など) などが挙げられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロ メチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2ープロモエチル、 2, 2, 2ートリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3ートリフルオロプロピル、 ル、インプロピル、ブチル、4, 4, 4ートリフルオロブチル、インブチル、 sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5 ートリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6ートリフルオロヘキシルなどが 挙げられる。

s

ເດ

上記の「ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、 1ないし3個のハロゲン原子 (例えば、クロル、プロム、ヨードなど) を有して いてもよい低級アルコキシ基 (例えば、メトキン、エトキシ、プロボキシ、イン プロボキシ、nープトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tent-ブトキシなどの C, - 。アルコキシ基など) などが挙げられ、具体例としては、例えばメトキシ、 ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2ートリフル オロエトキシ、nーブロボキシ、イソブロボキシ、nーブトキシ、4, 4, 4ートリフルオロブトキシ、イソブトキシ、ac-ブトキシ、ペンチルオキシ、ル・オートリフルオキシなどが挙げられる。

9

2

20

22

「歴後されていてもよいアリール基」の「置換基」として好ましくは、 (i) アミノ基、 (ii) モノー低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチル

リフルオロメトキシなど)などが挙げられ、特に1個の窒素原子以外に窒素原子、 致素原子および硫黄原子などから避ぜれるヘテロ原子を1ないし3個有していて もよい5ないし7員環状アミノ基(例えば、ピロリジノ,ピペリジノ、ピペラジ

52

1、モルホリノ、チオモルホリノなど)などが好ましい。

WO 02/14513

35

PCT/JP01/06899

1 一カルボニルオキシ苗(例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチル 茲(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tertーブチル、トリフルオロメチ アミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、プチリルアミノなど のC, - 。アルキルーカルボニルアミノ基など)、 (vi) アミノカルボニルオキ rミノカルボニルオキシなどのジーC, \_ 。 アルキルアミノーカルボニルオキシ 基など)、 (ix) 低級アルキルスルホニルアミノ基 (例えば、メチルスルホニル アミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどのC, \_ 。ア (例えば、フェニルーメチルスルホニルアミノ、フェニルーエチルスルホニルア ジー低級アルキルアミノ茲(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ (iv) 例えば1個の窒素原子以外に窒素原 子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有して いてもよい5ないし7 異環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペ レキルスルホニルアミノ 基など)、 (x) フェニルー低級アルキルアミノ (例え ば、フェニルーメチルアミノ、フェニルーエチルアミノなどのフェニルーC, -フェニルスルホニルアミノ甚、 (xiii) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロ ルなど)、 (xiv) ハロゲン化されていてもよい低級 (例、C., -。) アルキル ルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシなどのモノーC<sub>1</sub> -アルキルアミノーカルボニルオキシ基など)、 (viii) ジー低級アルキルアミ ルなど)および (xv) ハロゲン化されていてもよい低級 (例、C, -。) アル ラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、 (v) 低級アルキルーカルボニル コキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert・プトキシ、ト (vii) モノー低級アルキルアミノーカルボニルオキシ基 (例えば、メチ , アルキルアミノなど) 、 (xi) フェニルー低級アルキルスルホニルアミノ苺 アミノ、プロピルアミノなどのモノーC, - 。アルキルアミノ基など)、(iii) ミノなどのフェニルーC, - , アルキルースルホニルアミノ基など)、 (xii) -C, - , アルキルアミノ基など)、

12

2

93

PCT/JP01/06899

上記式中、Arで示される「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC。」、4 アリール、分ましくはC。」、7 アリール、分ましくはフェニルなどが挙げられる。ここで、「微検されていてもよいアリール基」は、「アリール基」における置換基同士が結合して縮合環を形成していてもよく、Arとしてのアリール基(好ましくは、フェニル基)が餡合環を形成する例としては、例えば、

c

- (1) 置換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合、
- (2) 置換基を有していてもよい2環式模索環と縮合する、あるいは2つの同一または異なった単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複楽環である)と結合する場合、および

9

(3) 医後 私を有していてもよい3 環式複落環と符合する場合などが挙げられる。 「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」が置換基を有していてもよい単環式複素環と紹合する場合の具体例としては、例えば、式:



「式中、B頃は置換基を有していてもよい複素環を示し、A環は置換基を有していてもよいペンゼン環を示す」で扱される基などが挙げられる。

5

A環の関換基としては、上記の「置換されていてもよいアリール基」と同様な置換基などが挙げられる。

2

日頃で数される「僵換基を有していてもよい複雑環」の「複雑環」としては、 例えば4ないし14 具様、好ましくは5ないし9 真頭などが用いられ、芳香族、 非芳香族のどちらであってもよい。ヘテロ原子としては、例えばâ森原子、酸素 原子または確質原子などから遠ばれる1ないし3 協あるいは4 協が用いられる。 具体的には例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フラン、 チオフェン、ジヒドロビリジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリ ジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘブタメチレンイミン、テトラヒド ロンラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、マオモルホリン、ピロール、ピラゾール、1,2,3-トリアゾール、オキ

22

22

WO 02/14513

94

PCT/JP01/06899

サゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアゾリジン、イソオキサゾール、イミダゾリンなどが用いられる。特に、1個のヘテロ原子あるいは同一または異なる2個のヘテロ原子を含有する5ないし9員環の非芳香族複茶環 (例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘブタメチレンイミン、テドラとドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラとドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが好ましい。特に、例えば窒素原子、酸漆原子および硫黄原子が登録だれる1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環や、1個のヘテロ原子を含有する非芳香族複素環などが繁用される。

ю

B環で表される「置換基を有していてもよい複素漏」の「置換基」はB環の任意の炭素原子上に置換していてもよい。B環の任意の炭素原子上への置換基としては、例えば、10 ハロゲン原子(例えば、フルオロ、クロル、プロム、ヨードなど)、(ii) ニトロ基、(iii) シアノ基、(iv) オキソ基、(v) ヒドロキシ基、(vi) 低級アルキル為(例えば、メテル、エテル、プロビル、インプロピル、ブ

9

15

2

(例えば、メチルスルポニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどのC<sub>1</sub> - ゚ 7

ルキルーカルボニルアミノ基など)、 (xv) 低級アルコキシーカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロボキシカルボニルなどのC, \_ 。アルコキシーカルボニル基など)、 (xri) カルボキシル基、 (xvii) 低級アルキルーカルボニル盐 (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロビルカルボニルなどのC<sub>1</sub> - 。アルキルーカルボニル基など)、(xvii) カルバモイル基、(xix) モノー低級アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノーC<sub>1</sub> - 。アルキルカルバモイル基など)、(xx) ジー低級アルキルカルバモイル (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジーC<sub>1</sub> - 。アルキルカルバモイル 基など)、(xxi) 低級アルキルスルボニル基 (例えば、メチルスルボニル、エチルスルボニルとのジーC<sub>1</sub> - 。アルキルスルボニル、エチルスルボニル、プロピルスルボニルなどのC<sub>1</sub> - 。アルキルスルボニル、エチルスルボニル、プロピルスルボニルなどのC<sub>1</sub> - 。アルキルスルボニル、エ

2

なかでも、オキソ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、プチル、イソプチル、tert プチル、86c プチルなどのC, - 0 アルキル基など)などが好ましく、オキソ基などが汎用される。

15

さらに、B環が環中に蛮採原子を有する時、その強禁原子上に置換基を有していてもよい。すなわち、B環は環中に、

## >N-R1

[R!は水楽原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複落蝦基を示す]を有していてもよい。

ន

上記R 1 で表わされる「憧換されていてもよい炭化水森基」は、炭化水素化合物から水素原子を1 関除いた基を示し、その例としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または原状炭化水森基が挙げられる。このうち、鎖状または環状あるいはそれらの組み合わせからなるC, - , 。炭化水溶基などが好ましく用いられる。

## 鎖状または環状の炭化水素基としては、

22

(1) 直鎖状もしくは分枝状の低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチル、インプチル、tert・プチル、sec-ブチル、ペンチル、

WO 02/14513

96

PCT/JP01/06899

へキシルなどのC, - 。アルキル基など)、

(2) 直鎖状もしくは分枝状の低級アルケニル基 (例えば、ピニル、アリル、イソプロペニル、プテニル、インプテニル、sec-プテニルなどのCュー。アルケニ

(3) 直鎖状もしくは分技状の低級アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチェル、ブチニル、1ーヘキシニルなどのC。- 。アルキニル基など)、

**ル基など**)

- (4) 単類式低級シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペナシルなどの単環式C。。。シクロアルキル基など)
- (6) 架橋環式低級飽和炭化水森基 (例えば、ピシクロ [3.2.1] オクトー2
  - ーイル、ビシクロ [3.3.1] ノンー2ーイル,アガマンタンー1ーイルなどの 架橋環式 C。- 1、飽和炭化水菜基など)、または

2

- (6) アリール基 (例えば、フェニル、1ーナフチル、2ーナフチル、ピフェニル、2ーインデニル、2ーアンスリルなどのC。- 1、アリール基など、好ましくはフェニル基など)、
- また、鎖状と環状の組み合わせからなる炭化水素基としては、

2

- (1) 低級アラルキル茲(例えば、フェニルーC<sub>1-1</sub>。アルキル(例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルへキシルなど)、ナフチルーC<sub>1-8</sub>アルキル(例えばジフェニルメチャンチンとは、またはジフェニルーC<sub>1-3</sub>アルキル(例えばジフェニルメチ

8

- (2) アリールーアルケニル甚 (例えば、スチリル、シンナミル、4ーフェニル -2ープテニル、4ーフェニルー3ープテニルなどのフェニルーC<sub>2-13</sub>アル ケニルなどのC<sub>6-14</sub>アリールーC<sub>2-12</sub>アルケニル指など)、
- (3) アリールーC<sub>2-1</sub>2 アルキニル苺 (例えば、フェニルエチニル、3ーフェニルー2ープロピニル、3ーフェニルー1ープロピニルなどのフェニルーC<sub>2</sub>-12 アルキニル苺など)、-12 アルキニル苺など)、

25

(4) 伝数シクロアルキルー伝数アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロプチルメチル、シクロプチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペキシルメチル、シクロペンチルエナー、シクロプロピルエチル、シクロプチルエチル、シクロペンチルエ

. ග

S

(5) アリールーC<sub>1-1</sub>。アルキル塔 (例えばピフェニルメチル、ピフェニル エチルなどのピフェニルーC<sub>1-1</sub>。アルキル) などが好ましく用いられる。

2

R!で表わされる「囮挽されていてもよい炭化水素払」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えば、

(1) 面観状、分枝状あるいは環状のアルキル基、好ましくは直倒状もしくは分枝状C, - 。 アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、ブチル、インプチル、tert・ブチル、8ec・ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC, - 。 アルキル基など)、環状C。 - 。 アルキル基 (例えば、シクロプロピル、シロブチル、シクロペシアル、シクロヘキシルなど)、または直顧状、分枝状あるいは環状の組み合わせからなるC4 - 1。 アルキル基 (例えば、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、、

19

ខ្ល

(2) C, - 1, アラルキル基 (倒えばフェニルーC, - 1, g アルキル (倒えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルベンチル、フェニルベチル、フェニルベチル、フェニルベキル、ファニルベキンチルメチルなど)またはジフェニルーC, - g アルキル (倒えばジフェニルメチル、ジフェニルエチルなど)など)など)、より好ましくはC, - 1, g アルキル (倒えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルブロピルなどのフェニルーC, - 7 アルキルなど)などが繁用される。

23

R!で表わされる「炭化水素基」は環換基を有していてもよく、この様な置換器としては炭化水素基の配換基として一般に用いられるものなどを適宜用いるこ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

とができる。具体的には、 (i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、ブロム、ヨードなど)、 (ii) ニトロ茲、 (iii) シアノ茲、 (iv) オキソ茲、 (v) ヒドロキシ基、 (vi) ハロゲンまたはフェニルで置換されていてもよい低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、プチル、イソプチ

ル、tert-ブチル、sec-ブチルなどのC, - 。アルキル基など) (vii) ハロゲンまたはフェニルで電換されていてもよい低級アルコキシ法 (例えば、メトキシ、エトキシ、ローブロピルオキシ、1ープロピルオキシ、ローブロピルオキシ、ローブロピルオキシ、ローブロピルオキシなどのC, - 。アルキルチ基など)、 (viii) ハロゲンまたはフェニルで電換されていてもよい低級アルキルチオ基など)、 (ix) アミノ基、(x) モノー低級アルキルアミノ 甚 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのモノーC, - 。アルキルアミノ基など)、 (xi) ジー低級アルキルアミノ 甚 (例えば、ジメチルアミノ、フェチルアミノ、ガロピルアミノ 甚 (例えば、ジメチルアミノ、ジェチルアミノをしが、

2

は、シメナル「ミノ、シェナル」ミノなどのシーC.」。プルキルアミノ &など)、 (xii) 例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および構造原子などから適ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい5ないし7 興味状アミノ基 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルボリノ とイキルボリノなど)、 (xii) 低級アルキルーカルボニルアミノ 甚 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどのC,」。アルキルーカルボニルアミノ基など)、 (xiv) 低級アルキルスルホニルアミノ 甚

12

(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどのC, - 。アルキルースルホニルアミノ 基など)、 (xv) 低級アルコキシーカルボニル描ん (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどのC, - 。アルコキシーカルボニル蓋など)、 (xvi) カルボキシル描、(xvii) ホルミル、低級アルキルーカルボニル括(例えば、メチルカルボニル、(xvii) ホルミル、低級アルキルーカルボニル括(例えば、メチルカルボニル、

8

エチルカルボニル、プロピルカルボニルなどのC,」。アルキルーカルボニル菌など)、 (xviii) カルパモイル芯、 (xix) モノー低級アルキルーカルパモイル 甚 (例えば、メチルカルパモイル、エチルカルパモイルなどのモノーC,」。アルキルーカルパモイル技など)、 (xx) ジー低級アルキルーカルバモイル菌 (例えば、ジメチルカルパモイル、ジエチルカルバモイルオ

トキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルメチ メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどのC, \_ 。アル していてもよいウレイド払 (例えば、ウレイド、3-メチルウレイド、3-エチルウ (xxv) 躍換基を有していてもよいアルキ キルスルホニル基など)、(xxii)低級アルコキシーカルボニルー低級アルキル (ジメチル) メチルなどのカルポキシルーC, - , アルキル基など)、 (xxiv) レイド、3.フェニルウレイド、3.(4.フルオロフェニル)ウレイド、3-(2.メチルフ (xxvii) 陞換基を有 ル、メトキシカルボニル(ジメチル)メチル、エトキシカルボニル(ジメチル) **ハンウレイド、3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ウレイド、3-ベンジル** (xxviii) 置換基を有していてもよいチオウレイド基 (例えば、チオウレイド、 拈(例えば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブ メチル、tert-ブトキシカルボニル (ジメチル) メチルなどのC, - 0 アルコキ シーカルボニルーC, - , アルキル基など)、 (xxiii) カルボキシルー低級ア ルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチル、カルボキシル エニル)ウレイド、3-(4-メトキシフェニル)ウレイド、3-(2,4-ジフルオロフェニ ルキルーカルバモイル基など)、 (xxi) 低級アルキルスルホニル基 (例えば、 ウレイド、3-(1-ナフチル)ウレイド、3-(2-ビフェニリル)ウレイドなど)、 ル基、(xxvi) 置換基を有していてもよいアルコキシ基、 置換基を有していてもよい複素環基、

9

2

基を有していてもよい環状アミノカルポニル基(例えば、ピロリジノカルボニル 置換基を有していてもよいグアニジノ基(例えば、グアニジノ、3-メチルグアニ フルオロフェニル)チオウレイド、3-(4・メチルフェニル)チオウレイド、3-(4・メト ミジノ、N'-メチル-N'-エチルアミジノ、N',N'-ジエチルアミジノ、N'-メチル 3-メチルチオウレイド、3-エチルチオウレイド、3-フェニルチオウレイド、3-(4-ジノ、3,3-ジメチルグアニジノ、3,3-ジエチルグアニジノなど)、 (xxxi) 囮換 キシフェニル)チオウレイド、3-(2,4-ジクロロフェニル)チオウレイド、3-ベンジ ルチオウレイド、3-(1-ナフチル)チオウレイドなど)、(xxix) 置換基を有して いてもよいアミジノ基(例えば、アミジノ、N・メチルアミジノ、N・エチルア ミジノ、N'-フェニルアミジノ、N',N'-ジメチルアミジノ、N',N'-ジメチルア N·フェニルアミジノ、N',N'・ジ(4ニトロフェニル)アミジノなど)、 (xxx)

22

WO 02/14513

90

PCT/JP01/06899

てもよいアミノスルホニル(例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニ ピペラジノ]カルボニル、(4-ペンジルピペラジノ)カルボニル、モルホリノカルボ アミノチオカルボニル基(例えば、アミノチオカルボニル、メチルアミノチオカ ルボニル、ジメチルアミノチオカルボニルなど)、 (xxxdii) 置換基を有してい **パペリシノカアボニテ、(チメチケアペリシノ)カアボーア、(4-フェーケアペリツ** ラジノ)カルボニル、(4フェニルピペラジノ)カルボニル、[4-(4-ニトロフェニル) ()カケボール、(4-ペンジトピペリジノ)カルボール、(4-ペンンイドピペリジノ) **なんボール、[4-(4-ントオロペンンイル)がペリジノ]ガアボール、(4-メチルアペ** ニル、チオモルホリノカルボニルなど)、 (xxxii) 置換基を有していてもよい

ß

2

ニル)スルホニルアミノ、(4-クロロフェニル)スルホニルアミノ、(2,6-ジクロロフ **ルアミノフェニル)スルホニルアミノ、(4-ニトロフェニル)フェニルスルホニルア** (xxxvii) スルフェ スルホ、プロピルスルホなど)、 (xxxix) C, - 。アルキルスルフィノ苺 (例 ル、ジメチルアミノスルホニルなど)、(xxxiv)置換基を有していてもよいフ エニルスルホニルアミノ (倒えば、フェニルスルホニルアミノ、(4メチルフェ /墓、 (xxxviii) C; - g アルキルスルホ基 (例えば、メチルスルホ、エチル エニル)スルホニルアミノ、(4.メトキシフェニル)スルホニルアミノ、(4.アセチ えば、メチルスルフィノ、エチルスルフィノ、プロピルスルフィノなど)、 (xxxxi) スルフィノ苺、 ミノなど)、 (xxxv) スルホ基、

15

15

2

C<sub>1 - 6</sub> アルコキシホスホリル基(例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシ スルフェノ、プロピルスルフェノなど)、(xxxxi) ホスホノ基、(xxxxii)ジ (xxxx) C<sub>1 - 8</sub> アルキルスルフェノ基 (例えば、メチルスルフェノ、エチル tスホリル、ジブロポキシホスホリルなど)、 (xxxxdiii) C, - , アルキレン ジオキシ (函、-0-CH゚-o-、-0-CH゚-CH゚-0-など)、

200

で置換されていてもよいフェノキシなどから選ばれた1ないし5個(好ましくは (xxxxiv) ハロゲンで団換されていてもよいフェニルチオ、 (xxxxv) ハロゲン 1ないし3個)が用いられる。

22

R'で示される「置換されていてもよい炭化水茶基」の「置換基」として、好 ましくは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有し ていてもよいアルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル

PCT/JP01/06895

101

**基、モノー低級アルキルーカルバモイル茲、ジー低級アルキルーカルバモイル基、** 置換基を有していてもよい環状アミノカルボニル基、アミノ基、モノー低級アル **案原子、酸素原子および硫黄原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有** 岱、C, − 。アルコキシカルボニル姦、カルバモイル基、アミノチオカルボニル キルアミノ 基、ジー低級アルキルアミノ基、炭素原子と1個の窒素原子以外に窒 C, - 。アルキルカルボニルアミノ 払、置換基を有していてもよいフェニルスルホニルアミノ基、G₁ − 。アルキル スルホニルアミノ基、置換基を有していてもよいアミジノ法、置換基を有してい てもよいウレイド基、あるいは置換基を有していてもよい複素環基などが用いら していてもよい5ないし1員琛状アミノ茲、

頃」の「複葉環」から木素原子を1個除去してできる基などが用いられる。また、 ゾール、ペンズインオキサゾール、ペングチアゾール、インダゾール、キノリン、 テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒド 原子を1個除去してできる基などが用いられる。眩複素環としては、芳香族、非 オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどの単環式複素環から水素 **該「匱換基を有していてもよい複楽環基」の「複素環基」としては、単環式複** 森環、2環式複案環、および、3環式または4環式などの多環式複案環から水辮 芳香族のどちらであってもよい。ヘテロ原子としては、例えば、窒素原子、酸素 単環式複素環基としては、上記B環で表される「置換基を有していてもよい複業 原子を1個除去してできる基なども用いられる。2環式複素课基としては、例え ば、インドール、ジヒドロインドール、インインドール、ジヒドロインインドー **ラ、ペンンフラン、ジヒドロペンンフラン、ペンズイミゲンール、ペンズオキサ** ヒドロキナソリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンソジオキサ **収から水紫原子を1個除去してできる基などが用いられる。3項式または4環式** H-B-ベンズアゼピン、テトラヒドロベンズオキサゼピン、キナンリン、テトラ それらに加えて、例えば、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、 ソ、ペンンジオキソール、ペンンチアジン、イミダンアリジンなどの2県式複素 原子または硫黄原子などから選ばれる1ないし6個が用いられる。具体的には、 ロ・1H-1・ペンズアゼピン、テトラヒドロ・1H-3・ペンズアゼピン、テトラヒドロ・

20

22

ន

WO 02/14513

102

PCT/JP01/06899

ゼピンなどの多環式複楽環から水奈原子を1個除去してできる基などが用いられ などの多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、ピロロ **やノリン、アロロインドー大、シクロペントインドーゲ、インインドロベンメサ** 

胶「置換基を有していてもよい複素瞬基」の「複素環基」としては、特に、上 22単環式複素環あるいは2環式複素環から水業原子を1個除去してできる基など が頻用される。

. ص

また、「置換基を有していてもよい複素環光」の「置換基」としては上記B環 で接される「懺換基を有していてもよい複案環」の「匱換基(但し、「閻煥基を 有していてもよい複素原基」を除く)」などが用いられる。

잌

10

15

C, - 。アルキル)」あるいは「蜃換茲を有していてもよいアルコキシ(好まし 「置換基を有していてもよいアルキル(好ましくは置換基を有していてもよい くは躍換基を有していてもよいC, \_ 。アルコキシ)」の「置換基」としては、 例えば、上配R「で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」

として挙げられる (i) から (xxiv) または (xxvii) から (xxxxii) に示した 「価換基」などが用いられる。 9

ウレイド基」、「置換基を有していてもよいアミジノ基」、「置換基を有してい 「蜃校基を有していてもよいウレイド基」、 「囮校基を有していてもよいチオ **てもよいグアニジノ基」、「置換基を有していてもよい環状アミノカルポニル** 

- いてもよいアミノスルホニル」、あるいは「置換基を有していてもよいフェニル **基」、「置換基を有していてもよいアミノチオカルポニル基」「置換基を有して** されていてもよい炭化水素基」の「酸核基」として挙げられる(i)~(xxvi)もしく スルホニルアミノ」の「置換基」としては、例えば、上記R'で扱される「置換 は(xxxv)~(xxxxii)に示した「闡検基」、C。- , , アリール基(このC。- ,
- 。アルコキシ基およびニトロ基などから選択される電換基を有していてもよ 、アリール基は、ハロゲン、C1 - 。アルキル基、ハロC1 - 。アルキル甚、 い)またはC, -, , アラルキル基などが用いられる。 29

C. - 。アルキル基または(ii)ハロゲン原子、ニトロ、C. - 。アルキル、 R¹で表わされる「置換されていてもよい炭化水紫湛」として好ましくは、

ルキル基などが挙げられ、さらに好ましくは、C<sub>1 -- 4</sub> アルキル (メチルなど)、 カルボニル、C, \_ , アルコキシ (エトキシなど) カルボニルC, \_ , アル C. - 。アルコキシなどの置換基で置換されていてもよいフェニルーC, - 。ア トリハロゲノC, - , アルキル (メチルなど) 、ハロゲン原子 (フルオロ、クロ ロなど)、ニトロ、シアノ、C,- , アルコキシ (メトキシなど) 、トリハロゲ ルなど)、カルボキシルC, - oアルキル (イソプロピルなど)、アミノ、アセ ルキル (メチルなど) ウレイド、アミジノ、ジヒドロチアソリルまたはジヒドロ C. - 4 アルコキシ (エトキシなど) カルボニルC. - 0アルキル (イソプロピ , アルキル (メチルなど) -1・ピペラジニル)カルボニル、アミノチオカルボニ コキン (メトキンなど) 、カルボキシルC, - , アルコキシ (メトキシなど) 、 チルブミノ、C. - , アルキル (メチルなど) スルホニルアミノ、(4·C, - , アルキル (メチルなど) フェニル)スルホニルアミノ、ウレイド、3.C, - 4 ア ル、モルホリノカルボニル、カルボキシル、C, - 4 アルコキシ (メトキシな ノC, - , アルコキシ (メトキシなど) 、ヒドロキシ、カルバモイル、(4-C, イミダブリルで置換されていてもよいベンジル基などが挙げられる。 হ

2

2

なかでも、R' がC<sub>1</sub> - 4 アルキル (メチルなど)、トリハロゲノ (フルオロなど) C<sub>1</sub> - 4 アルキル (メチルなど)、ハロゲン原子 (フルオロ、クロロなど)、ニトロ、シアノ、カルバモイル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ (メトキシなど)カルボニル、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ (エトキシなど)カルボニル C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ (エトキシなど)カルボニル (メチルなど)カルボニル (メチルなど)カルボニルで、L - 4 アルキンなど) エー・2 アルキル (メチルなど)ロー 4 アルキルで産換されていてもよいベンジル描が好ましく、とりわけ C - 4 アルキルで産換されていてもよいベンジル描、特にメチルで産換されていてもよいベンジル描、特にメチルで産換されていてもよいベンジル描、特にメチルで産換されていてもよいベンジル描、特にメチルで産換されていてもよいベンジル描、特にメチルで

2

L記R<sup>1</sup> で表される「個換されていてもよいアシル基」としては、例えば、一(C=O) -R<sup>2</sup> b、 -SO-R<sup>2</sup> b、 - (C=O) NR<sup>3</sup> b R<sup>2</sup> b、 - (C=O) NR<sup>3</sup> b R<sup>2</sup> b、 - (C=S) O-R<sup>2</sup> b または一(C=S) NR<sup>3</sup> b R<sup>2</sup> b はそれぞれ同一または異なって、S) NR<sup>3</sup> b R<sup>2</sup> b はよびR<sup>3</sup> b はそれぞれ同一または異なって、(i) 本類原子、 (ii) 國換基を有していてもよい炭化木素基または (iii) 國換基

22

WO 02/14513

.

104

PCT/JP01/06899

を有していてもよい複楽環基を示すか、R<sup>2</sup> 。とR<sup>3</sup> 。は互いに結合して解接する窒素原子と共に匱換基を有していてもよい含窒素飽和複業環基を形成してもよい)などが挙げられる。

このうち好ましくは、- (C=O) -R<sup>2</sup> b、.-SO<sub>2</sub> -R<sup>2</sup> b、.-SO-R
2 b、.- (C=O) NR<sup>3</sup> b R<sup>2</sup> b または- (C=O) O-R<sup>2</sup> b (R<sup>2</sup> b およびR<sup>3</sup> b は上記と同意義)であり、なかでも- (C=O) -R<sup>2</sup> b または- (C=O) NR<sup>3</sup> b R<sup>2</sup> b (R<sup>2</sup> b およびR<sup>3</sup> b は上記と同意義)が汎用される。

ഗ

R<sup>2</sup> b およびR<sup>3</sup> b で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化木素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基などの鎖状または環状炭化水素基が挙げられる。具体的には、上記のR<sup>1</sup> で示された「塵換されていてもよい炭化水素基」の「炭化木素基」と同様な基が挙げられ、なかでも顔状または環状炭化水素素が動「の炭化水素・塩などが好ましく、特に、低級(C<sub>1-6</sub>) アルキル基、C<sub>1-16</sub> アルキル基、低級(C<sub>2-6</sub>) アルケニル基、C<sub>1-16</sub> アルキル基、低級(C<sub>2-6</sub>) アルケニル基、C<sub>1-16</sub> アルキル基、C<sub>1-16</sub> アルキル基が好ましい。なかでも低級(C<sub>1-6</sub>) アルナル基、C<sub>1-16</sub> アルキル基が発またはC<sub>6-14</sub> アリール基が別ました。

9

12

5

೫

る基などが用いられる。また、それらに加えて、例えば、トリアゾール、ケアジアゾール、オキサジアゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどの単原式複茶頭から水素原子を1個除去してできる基なども用いられる。2項式複素原基としては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、イソインドール、ジヒドロインインドール、ベンソフラン、ジヒドロムンゾフラン、ベン

PCT/JP01/06899

105

ズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズインオキサゾール、ベンプチアゾール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、インキノリン、テトラヒドロ・ノリン、インキノリン、テトラヒドロ・IH・1・ベンズアゼピン、テトラヒドロ・IH・2・ベンズアゼピン、テトラヒドロ・IH・3・ベンズアゼピン、テトラヒドロ・JH・3・ベンズアゼピン、テトラヒドロ・ンズオキサゼピン、キナブリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノリン、キノナリン、テトラヒドロキノリン、キノナリン、テトラヒドロキノリン、キノキリン、テトラヒドロ・メングオキサン、ベングジオキサン、ベングジオキサン、イングロボンズオキリン、イン・カロボール、カンジン、イントンドロインドロ・スングロインドール、シクロベントインドール、インインドロベンズアゼピンなどの多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用さいなどの多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用きしてい、インインドロベンズアゼピンなどの多環式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環塞」としては、特に、上記単環式複業環あるいは2環式複業環から水素原子を1個除去してできる基などが頻用される。

2

2

R2 b とR3 b が隣接する窒素原子と共に形成してもよい「置換基を有していてもよい合窒素飽和複素環基」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子, 酸素原子よび硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよい5ないし9異の含窒素飽和複素原基などが用いられる。これらの含窒素飽和複素環基としては環構成窒素原子に結合手を有する基などが好ましい。保膚成窒素原子に結合手を有する基などが好ましい。保膚成窒素原子に結合手を有する基としては、例えば、式:

[0]

2

【式中、Q、環は炭素原子と1個の盗案原子以外に盗案原子、股素原子および船 質原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし9員の合選案約和複業環基を示す]で扱わされる基などが用いられる。より具体的には、例えば、

22

WO 02/14513

PCT/JP01/068

901

などが繁用される。

တ

2

2

(xi) ジー低級アルキルアミノ 基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジーC<sub>1</sub> - 。アルキルアミノ基など)、 (xii) 例えば炭素原子と 1 個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および磁質所子などから避ばれるヘテロ原子を 1 ないしる 個有していてもよい5 ないして 具環状アミノ 善 (例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど)、 (xiii) 低級アルキルーカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなどのC<sub>1</sub> - 。アルキルーカルボニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなどのC<sub>1</sub> - 。アルキルースルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノをとのC<sub>1</sub> - 。アルキルースルホニルアミノ

10

S

2

20

基」としては、上記R'で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の 駭「置換基を有していてもよい炭化水潔基」の「置換基」および「炭化水素 「置換基」および「炭化水紫基」等が用いられる。

22

22

該「置換基を有していてもよい複索環基」の「複素環基」としては、上記B環 で表される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」から水素原子を1 国除去してできる基などが用いられる

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」としては上配B環 で表される「置換基を有していてもよい複紫環」の「置換基(但し、「置換基を 有していてもよい複素環基」を除く)」などが用いられる。

ロ、クロロなど)C, - , アルキル (メチル、エチルなど) 、ベンジル、ナフチ ど) またはC, - , アルコキシ (メトキシ、エトキシなど) で置換されていても よいフェニル、C<sub>1-1</sub>アルキル (メチル、エチルなど) 、 ハロゲノ (フルオ R² b 、R³ b として、好ましくは、C₁ - 4 アルキル (メチル、エチルな ピリジル、チェニル、フリルまたは木素原子などが挙げられる。

വ

。アルキル基、C<sub>1-0</sub>アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基または ホルミル、アセチル、トリハロゲノ (フルオロなど) アセチル、ピリジルカルボ **ベンゾイル、ベンゼンスルホニル、ナフチルスルホニル、チエニルスルホニルな** ニル、チェニルカルボニル、フリルカルボニル、フェナシル、ベンゾイル、C, 上記R「で表される「置換されていてもよいアシル基」として、好ましくは、 , アルキル (メチルなど) ベンゾイル、C, - 。アルコキシ (メトキシなど) R2 b ttC, どが挙げられ、より好ましくは、- (C=O) -R2 b [式中、 フェニルーC.- , アルキル基を示す」などが挙げられる。

15

2

ソインドール、ペンブフラン、ジヒドロベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベ ンズオキサンール、ヘンズインオキサンール、ヘンンチアンール、インダンール、 る。また、それらに加えて、例えば、トリアゾール、チアジアゾール、オキサジ よい複素環」の「複素環」から水業原子を1個除去してできる基などが用いられ アゾール、オキサチアジアゾール、トリアジン、テトラゾールなどの単環式複業 R!で表わされる「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、 から木素原子を1個除去してできる基などが用いられる。 抜複楽環としては、芳 香族、非芳香族のどちらであってもよい。ヘテロ原子としては、例えば、窒禁原 子、酸素原子または硫黄原子などから選ばれる1ないし6個が用いられる。具体 環から水菜原子を1個除去してできる基なども用いられる。2環式複茶環基とし ては、例えば、インドール、ジヒドロインドール、インインドール、ジヒドロイ 単環式複素環、2環式複素環、および、3環式または4環式などの多環式複素環 的には、単環式複素環基としては、上記B環で衰される「置換基を有していても

PCT/JP01/06899

ラヒドロ-1H-3-ペンズアゼピン、テトラヒドロペンズオキサゼピン、キナンリン、 テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベンゾジ 式複素環から水素原子を1個除去してできる基などが用いられる。3 壌式または パロロキノリン、ピロロインドール、ツクロペントインドール、インインドロベ テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン、テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン、テト ンズアゼピンなどの多収式複落環から水葉原子を 1 個除去してできる基などが用 オキサン、ペンンジオキソール、ペンンチアジン、イミダンピリジンなどの2項 4 環式などの多環式複素環基としては、アクリジン、テトラヒドロアクリジン、 テトラヒドロインキノリン、 キノリン、テトラヒドロキノリン、インキノリン、

2

該「躍煥基を有していてもよい複索環基」の「複落環基」としては、特に、上 **記単環式複為環あるいは2몇式複素環から水素原子を1個除去してできる甚など** が頻用され、なかでもピリジル基が好ましい。

2

「價換基を有していてもよい複素環基」の「闡換基」としては上配B環 で扱される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基(但し、「置換基を **育していてもよい複素艰甚」を除く)」および上記R「で要される「惺換されて** いてもよい炭化水素基」の「躍換基」などが用いられる。

2

15

R² b 〔式中、R² b はC, \_ 。アルキル基、C, \_ 。アルコキシ基で置換され ていてもよいフェニル払またはフェニルーC\_\_。 アルキル基を示す] などが挙 **ハロゲン原子、ニトロ、C, - 。アルキルまたはC, - 。アルコキシで聞** R'として好ましくは、例えば、(i) 水漿原子、(ii) C, - 。アルキル茲、 換されていてもよいフェニルーC, - 。アルキル基または (iv) - (C=O)

8

「價換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していて もよい単環式複素環と縮合する場合のより具体的な例としては、

22

25



で教される単環式複素環と縮合したフェニル茲として、例えば、2, 3ージヒド

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

ール; 2, 3ージヒドロベングチアゾーア毎のベングチアゾール; 2, 3ージヒ 1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロー2ーベンズアゾシン、1,2,3,4,5,6 どのヘンメアンコン;2,3-ジヒドロヘンメオキサンーア等のヘンメオキサン ドロー1Hーベンズイミダゾール毎のベンズイミダゾール; 3, 4ージヒドロー -ヘキサヒドロー1.H-1.-ベンズアゾニン、2,3,4,5, 6,7-ヘキサヒドロ ー1Hー2ーペンズアゼピン、2,3,4,5ーテトラヒドロー1Hー3ーペンズア ドロー1Hーイソインドール;1,2,3,4ーテトラヒドロインキノリン;2,3, - ヘキサヒドロー 3 - ベンメアゾシンなどのベンメアゾシン; 2,3,4,5,6,7 -1H-2-ペンズアゾニン、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロー1H-3-ベ ンズアゾニン、2,3,4,5,6,7ーヘキサヒドロー1Hー4ーベンズアゾニンな ロベンゾフラン; 3, 4ージヒドロー2Hー1ーペンゾチオピラン; 2,3ージ ゼピン等のペンメアゼピン:1,2,3,4,5,6ーヘキサヒドロー1ーペンメアン 4,5ーテトラヒドロー1H-1ーペンズアゼピン、2,3,4,5ーテトラヒドロ ヒドロー1 Hーインドール; 1,2,3,4ーテトラヒドロキノリン; 2,3ージヒ ĸ

2

ドロー2H-1, 4ーベンズオキサジン、3, 4ージヒドロー2H-1, 3ーベ 4ージヒドロー2H-1, 2ーベ 1H-2, 1-ベンズオキサジン、3, 4ージヒドロー1H-2, 3ーベンズオ ズオキサジン;3,4ージヒドロー1Hー2,1ーペンノチアジン、3,4ージ ンゾチアジン、3,4ージヒドロー2H-1,4ーペンゾチアジン、3,4ージ ヒドロー2Hー1, 3ーベンンチアジン、3, 4ージヒドロー2Hー3, 1-ベ 1, 2, 3, 4ーテトラヒドロフタラジン、1, 2, 3, 4ーテトラヒドロキナ 4ージヒドロー1, 2ーベンズオキサケイン、3, 4ージヒドロー2, 1ーベン メオキサチイン、2, 3ージヒドロー1, 4ーペンズオキサチイン、1, 4ージ ヒドロー2, 3ーベンズオキサケイン、4 Hー1, 3ーベンズオキサチイン、4 3, 4ージ ンズオキサジン、3, 4-ジヒドロー2H-3, 1- 人ンズオキサジン等の人ン Hー3,1 ーペンズガキサゲイン簿のペンズオキサゲイン;3,4ージヒドロー ンゾチアジン母のベンゾチアジン:1,2,3,4ーテトラヒドロシンノリン、 2, 3, 4ーテトラヒドロキノキサリン等のヘンンジアジン;3, キサジン、3, 4ージヒドロー2Hー1, 2ーベンズオキサジン、 ヒドロー1H-2, 3-ベンソチアジン、3,

ジアゼピン、2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1Hー1, 4ーベンゾジアゼピン、 2, 3, 4, -ジヒドロー2H-1, 5-ベンゾジオキセピン、4, 5-ジヒドロー1H-2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1, ピン、1, 3, 4, 5ーテトラヒドロー2, 4ーベンソチアゼピン、1, 2, 4, 5ーテトラヒドロー1H-2, 3ーベンソジアゼピン、2, 3, 4, 5ーテトラ ジオキセピン、2, 3ージヒドロー5H-1, 4ーペンゾジオキセピン、3, 4 ゼピン、1, 2, 4, 5ーテトラヒドロー3, 2ーベンズオキサゼピン、1, 2, 5ーベンソチアゼピン、1, 3, 4, 5ーテトラヒドロー2, 1ーベンソチアゼ 5ーテトラヒドロー3, 1ーベンソチアゼピン、1, 2, 4, 5ーテトラヒドロ ヒドロー1H-2, 4ーペンゾジアゼピン等のペングジアゼピン;4,5-ジヒ 3ーベンンジオキセピン、1, 5ージヒドロー2, 4ーベンンジオキセピン等の 4ーベンンジオキシン、1, のペンンジオキシン;3,4-ジヒドロー1,2-ベンズジチイン,2,3-ジ ヒドロー1, 4ーベンズジチイン、1, 4ージヒドロー2, 3ーベンズジチイン、 -ペンズオキサゼピン、1, 2, 4, 5ーテトラヒドロー3, 1ーベンズオキサ 3, 5ーテトラヒドロー4, 1ーベンズオキサゼピン等のベンズオキサゼピン; 4, 5ーテトラヒドロー1, 2ーベンソチアゼピン、2, 3, 4, 5ー **ー3, 2ーペンゾチアゼピン、1, 2, 3, 5ーテトラヒドロー4, 1ーペンゾ** 2ーペンゾジアゼピン、2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1H-1, 3ーペンゾ ドロー1, 3ーベンンジオキセピン、4, 5ージヒドロー3H-1, 2ーベンン ペンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1, 4ーペンズオキサゼ 4, 5-テトラヒドロー2, 1ーベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5-テトラ ヒドロー2, 3ーベンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5ーテトラヒドロー2, 4 **4ージヒドロー2, 3ーベンブジオキシン、4H-1, 3ーベンブジオキシン等** チアゼピン匈のペンゾチアゼピン;2,3,4,5-デトラヒドロー1H-1, ドロー1, 2ーベンズオキサゼピン、2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1, 3ー 3, 4, 5ーテトラヒドロー1, 5ーペンズオキサゼピン、1, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1H-1, 5ーペンソジアゼピン、 4, 4H-1, 3ーベンズジテイン等のベンズジテイン; 2, 3, 3ージセドロー1, テトラヒドロー1, 4ーベンソチアゼピン、2, 8 1, 2ーベンンジオキシン、 ポン、2, ъ,

2

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

112

-1, 2-ベンズオキサチエピン、4, 5ージヒドロー3Hー2, 1ーベンズオ - ペンズオキサチアゼピン等のペンズオキサチアゼピン; 2, 3, 4, 5ーテト 2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1, 3, 5ーベンズチアジアゼピン等のベンズ チアジアゼピン; 2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1H-1, 2, 5ーベンソト 3ージヒドロー5Hー4, 1ーベンズオキサゲエピンなど、とりわけ2,3,4,5 -テトラヒドロー1H-3-ベンズアゼピン、2,3,4,5-デトラヒドロー1H ペンズオキサチオシン等のベンズオキサチオシン;2,3,4,5ーテトラヒド トリオキセピン、5 H-1,3,4-ベンゾトリオキセピン等のベンゾトリオキ 4-ジヒドロー2H-5, 1, 2-ベンズオキサチアゼピン、4, 5-ジヒドロ ヒドロー1, 3, 4ーペンズオキサジアゼピン等のペンズオキサジアゼピン; リナガピン等のスンントリアガピン:4, 5ージヒドロー1, 3, 2ーペンンオ 5ージセドロー3H 3 ージヒドロー5H-1, 4ーベンンジチエピン母のベ ゾシン、3, 4, 5, 6ーテトラヒドロー2H-1, 6ーベンズオキサゾシン等 のベンズオキサゾシン;3,4,5,6~テトラヒドロー2H-1,5~ベンゾ チアゾシン、3, 4, 5, 6ーデトラヒドロー2H-1, 6ーベンゾチアゾシン としている メジアゾシン等のベンゾジアゾシン;2,3,4,5ーテトラヒドロー1,6一 ロー1, 6ースンンジオキンシン等のスンンジオキンシン:1,3,5ースンン キサチエピン、2, 3ージヒドロー5H-1, 4ーベンズオキサチエピン、2, キサチエピン、4, 5ージヒドロー1H-2, 3ーベンズオキサチエピン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-トラヒドロー1,4ーベンズオキサゼピンなどの2環式箱合ベンゼン環から水漿 セピン;3, 4ージヒドロー1Hー5, 2, 1ーベンズオキサチアゼピン、3, -2-ベンズアゼピン、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、2,3,4,5-デ -3, 1, 4ーベンズオキサチアゼピン、4, 5ージヒドロー3H-1, 2, ペンンジオキセピン; 4, 5-ジヒドロー1H-2, 3-ベンンチエピン、 4, 5, 6-<\*++ Fru-1, ンソジチエピン; 3, 4, 5, 6ーテトラヒドロー2H-1, 4ージヒドロー2H-1, 5ーペンズオキサチエピン、4, 5ージヒドロー2, 4ーベンゾジチエピン、3, 原子を1個除去してできる基などが挙げられる。 等のベンンチアンシン:1,2,3, ヘンンジチェアン、2,

15

2

2

r

2

8

22

22

ន

PCT/JP01/06899

113

「電換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が関換基を有していてもよい単環式複素環と縮合する場合の好ましい例としては、例えば、式:

[式中、B、環はR・以外にオキソ基で置換されていてもよい5ないし9員の含窒弊複換環を示し、A環およびR・は上記と同意鏡を示す] で扱される基などが挙げられる。

9

核「オキン様で電換されていてもよい5ないし9員の含窒素複素環」の「5ないし9員の含窒素複素環」としては、炭素原子および1個の窓業原子以外に、例えば窓券原子、酸素原子および硫菌原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよい5ないし9員の含氮素複条環基などが挙げられ、5ないし9員の非労香族含窒素複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘブタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼビン、モルホリン、チオモルホリンなど)などが好ましく用いられる。「電換されていてもよいアリール基」の「アリールあ」が電換基を有していてもよい単環式複素環と絡合する場合のより好ましい例としては、

2

9

[式中、A環およびR!は上記と同意義を示し、kおよびmはそれぞれ独立して、0~5の整数を示し、1<k+m<5である。]で表される基の他に、

0.0 02/14513

PCT/JP01/06899

114

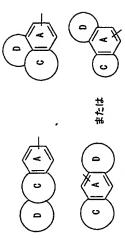
「式中、R'は上記と同意義を示す。」で表される基などが挙げられ、特に好ましい例としては、

[式中、A環およびR!は上記と同意魏を示す。] で扱される 法の他に、

[式中、R'は上配と同意輓を示す。]で扱される基などが挙げられる。

Arで示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい2環式複素環と箱合する場合あるいは2つの同一または異なった単環(但し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)と箱合する場合の具体例としては、例えば、式:

2



【式中、A環は上記と同意熱を示し、C原およびD環は一方が置換基を有していてもよい複類環で、他方が置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいて

PCT/JP01/06899

15

もよい5ないし9員環を示す」で表される基などが挙げられる。

C環およびD環で変される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」 としては、例えば4ないし14員の複葉環、好ましくは5ないし9員複葉環など が用いられ、ヘテロ原子としては、例えば盆業原子、酸素原子または硫質原子な どから選ばれる1ないし3個が用いられる。また、芳香族、非芳香族どちらでも よい。具体的には例えば、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、イミダゾール、フ ラン、チオフェン、ジヒドロピリジン、ツアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、 ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘブタメチレンイミン、テトラヒドロフラ ン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルボリン、チ オモルホリンなどが用いられる。

ß

「産検基を有していてもよい複茶環」の「筐換基」は上記B環で養される「匿換基を有していてもよい複茶環」の「産換基」と同意築を示す。

2

2

に顕およびD頭で捜される「個検基を有していてもよく、〜テロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「〜テロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「〜テロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」としては5ないし9員複落環(例えば、ビリジン、ビラジン、ビリミジン、イミダゾール、フラン、チオフェン、ジヒドロビリジン、ジアゼピン、オキサゼピン、ピロリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、テトラヒドロフラン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサゼピン、モルホリン、チオモルホリンなどの飽和または不飽和の5ないし9員炭素環)または5ないし9員炭素環が用いられる。酸「5ないし9員炭素環」は飽和または不飽和の環であってもよく、例えば、ペンゼン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シクロヘブテン、シンロヘブテン、ベンゼンまたはシクロヘキサンなどが好ましい。

2

12

「**置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員** 環」の「**置換基」としては上記B環で扱される「置換基を有していてもよい複素** 環」の「B環の任意の炭素原子上への**置換基」と同意義を示す。** 

22

Arで示される「區換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換基を有していてもよい2項式複素環と箱合する場合のより具体的な例としては、

WO 02/14513

116

PCT/JP01/06899

12 (三)



で表される2環式複素環と箱合したフェニル基として、例えばカルパゾール、1, セピン、6,11-ジヒドロジベンズ (b,e) オキセピン、6,7-ジヒドロー5H 1-ジヒドロー5H-ジベンソ (b,e) (1,4) ジアゼピン、1,2,3,3a,8,8 (b,e) チェピン、6,7ージヒドロー5Hージベンソ (b,g) チオシン、10Hー tキサゼピン、5,11ージヒドロジベンン(b,f) (1,4) チアゼピン、10,1 [b,f] (1,4) オキサゼピン、2,3,5,6,11,11aーヘキサヒドロー1Hー ノズ [c,e] アゼピン、5,6,11,12ーテトラヒドロジベンズ (b,f) アゾシン、 ジベンゾフラン、9Hーキサンテン、10,11ージヒドロジベンズ (b,f) オキ 2,3,4,4a,9aーヘキサヒドロカルバソール、9,10ージヒドロアクリジン、 (b,f) アゼピン、5,6,7,12ーテトラヒドロジベンズ (b,g) アゾシン、6,1 - - ジヒドロー5H - ジベンズ (b,e) アゼピン、6,7 - ジヒドロー5H - ジベ ピロロ [2,1-b] (3) ベンズアゼピン、10,11-ジヒドロー5Hージベ - 一へキサヒドロピロロ [2,3-6] インドールなどの3取式結合ベンゼン段 ,2,3,4ーテトラヒドロアクリジン、10,11ージヒドロー5Hージベンズ フェノチアジン、10Hーフェノキサジン、5,10ージとドロフェナジン、1 0,11-ジベンゾ (b,f) (1,4) チアゼピン、10,11-ジヒドロジベンズ /ソ (b,e) (1,4) ジアゼピン、5,11ージヒドロジベンズ (b,e) (1,4) -ジベンズ (b,g) オキソシン、ジベンゾチオフェン、9Hーチオキサンテン、 . 0,11-ジヒドロジベンソ (b,f) チエピン、6,11-ジヒドロジベンソ から水衆原子を1個除去してできる基、

15

(2) 壮:

ន



PCT/JP01/06R99

117

ン、ナフト [1,8-de] -1,2-オキサジン、1,2,2a,3,4,5-ヘキサヒド ゼピン、2,3ージヒドロー1Hーベンズ (de) インキノリン、1,2,3,4,4a, で扱される2環式複素環と縮合したフェニル基として、例えば1H,3Hーナフ 1-hi] インドール、1 H-ピリド (3,2,1-jk) (1) ベンメアゼピン、5, 1,2,5,6,7,8ーへキサヒドロー1 Hーピリド (3,2,1ーjk) (1) ベンズア 5,6,7ーオクタヒドロナフト (1,8 -bc) アゼピン、2, 3,5,6,7,8 - ヘキ ト (1,8-cd) (1,2) オキサジン、ナフト (1,8-de) -1,3-オキサジ ロペンズ [cd] インドール、2,3,3 a,4,5,6ーへキサヒドロー1Hーベンゾ ヒドロー4Hーピロロ (3,2,1ーij) キノリン、5,6ージヒドロー4Hーピロ [3,2,1-hi] インドール、1,2,4,5,6,7ーヘキサヒドロアゼピノ [3,2, 6,7,8ーテトラヒドロー1Hービリド (3,2,1-jk) (1) ベンメアゼピン、 サヒドロー1Hーピリド (3,2,1ーjk) 〔1〕 ベンズアゼピンなどの3県式箱 (de) キノリン、4Hービロロ (3,2,1-ij) キノリン、1,2,5,6-テトラ ロ [3,2,1-ij] キノリン、1H,5H-ベンゾ (jj) キノリジン、アゼピノ 合ペンゼン環から水素原子を1個除去してできる基。

2

9



で扱わされる2つの同一または異なった単價(伍し、少なくとも一方の環が単環 式複素環である)と縮合したフェニル基として、例えば1,2,3,5,6,7ーヘキ サヒドロシクロペント (f) インドールなどの3環式縮合ペンゼン環か5水素原 サヒドロベンゾ (1,2-6:4,5-6) ジピロール、1,2,3,5,6,7-ヘキ 子を1個除去してできる基、または

20

(4) 大



で抜される2つの同一または붴なった環(但し、少なくとも一方の環が単環式複

28

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

ドロシクロベント (e) インドール、2,3,4,7,8,9ーヘキサヒドロー 1 Hーシ **룕環である)と紹合したフェニル甚として、例えば 1,2,3,6,7,8ーヘキサヒ** クロベンタ (f) キノリンなどの3環式紹合ベンゼン環から水素原子を1個除去 してできる基などが挙げられる。 Aェで示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換 甚を有していてもよい2環式複素環と縮合する場合の好ましい例としては、例え

ĸ



または

い5ないし9興合窒素複素環を示し、A環、D環およびR!は上配と同意鐫を示 [式中、C)環およびD)環はそれぞれR<sup>1</sup> 以外にオキソ基で置換されていてもよ す」で安される基などが挙げられる。

2

していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基などが挙げられ、5ないし9員の 眩「オキソ基で置換されていてもよい5ないし9員の含弦楽複素頭」の「5な いし9員の含窒素複素膜」としては、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例 非芳香族含窒素複素環 (例えば、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミ えば蛮素原子、酸素原子および硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有 ン、ヘブタメチレンイミン、ピペラジン、ホモピペラジン、テトラヒドロオキサ せピン、モルホリン、チオモルホリンなど) などが好ましく用いられる。

9

A r で示される「置換されていてもよいアリール基」の「アリール基」が置換 基を有していてもよい 2 環式複繁環と縮合する場合のより好ましい例としては、

10

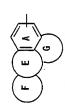
[式中、R! は上記と同意義を示す] で表される基などが挙げられる。

9

「國換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基」の「フェニル基」が置換基を有していてもよい3環式複茶環と縮合する場合の具体例としては、例えば、式:

G F E A # # 12-14

S



[式中、A環は上記と同意競を示し、E環、F環およびG環のうち少なくとも一つの環が置換基を有していてもよい複茶環であって、その他の環が置換基を有していてもよいな茶環であって、その他の環が置換基を有していてもよく、~テロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環を示す]で教される基などが挙げられる。

9

(2', 3': 4, 5) ピリミド (2,1-a) イソインドール, ピリド (3', 2':

12

4] ピリミド (2,1-a) イソインドール, イソインドロ (2,1-a) キナゾリ

5, 6) ピリミド (2,1-a) イソインドール, 1Hーピリド (1, 2':3,

E環、F環およびG環で変される「囮検基を有していてもよい複索環」の「複素環」および「置検基」としては、上記C環、D環で表される「置検基を有していてもよい複素環」の「複素環」および「優換基」などが用いられる。

E環、F環およびG環で表される「置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」としては、上記C環、D環で表される「置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」の「ヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし9員環」が2が用いられる。

12

「盥換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基」の「フェニル 基」が置換基を有していてもよい3環式複案環と箱合する場合のより具体的な例

20

WO 02/14513

120

としては、(1) 式:

A | F' F' 6

で表される3環式複楽限と縮合したフェニル基 [E:環、下頭の定義は後述] としては、例えば、2Hーイソインドロ [2,1-e] ブリン, 1Hービランロ [4,3:3,4] ピリド [2,1-a] イソインドール, 1Hービリド [2,3:4,5] イミダン [2,1-a] イソインドール, 1Hービリド [1,2:3,4] インズイミダンール, 1Hーピリド [3,4:4,5] ピロロ [2,1-a] ベンズイミダンール, 1Hーピリド [3,4:4,5] ピロロ [2,1-a] インインドール, 2Hーピリド [4,3:4,5] ピロロ [2,1-a] インインドール, 1Hーイソインドロ [2,1-a] インインドール, 1Hーインインドロ [2,1-a] インインドール, 2Hービリド [4,3:4,5] ピロコ [2,1-a] インインドール, 2Hービラン [4,5] ピロゴ [2,1-a] インインドール, 2Hービラン [4,5] ピロゴ [2,1-a] インインドール, 2H、4Hービラン [4,5] ピリミド [2,1-a] インインドール, 2Hービラン [4,3:4,5] [1,3] オキサジン [2,3-a] インインドール, 2Hーインインドロ [2,1-a] [3,1] ベンズオキザジン, 7Hーインインドロ [1,2-b] [1,3] ベンズオキサジン, 2Hービリド [2,1:a,4] インインドール, ビリド

2

20 ノリン, イソインドロ [2,1-a] キノキサリン, イソインドロ [1,2-a] インキ ン, イソインドロ [2,1-b] インキノリン, イソインドロ [2,1-a] キ ノリン, イソインドロ [2,1-b] インキノリン, イソインドロ [2,1-a] キ ノリン, 6 Hーオキサジノ [3, 4:3, 4] [1,4] ジアゼピノ [2,1-a] オンインドール, アゼピノ [2,1:3, 4] ピラジノ [2,1-a] インインドール, 2 H, 6 Hービリド [2,1:3, 4] (1,4] ジアゼピノ [2,1-a] インインドール, 1 Hーイソインドロ [1,2-b] [1,3,4] ベンントリファビン, アゼピン, 2 Hーイソインドロ [2,1-a] [1,3,4] ベンントリアゼピン, イソインドロ [2,1-d] [1,4] ベンズオキサゼピン, 1 Hーイソインドロ [2,1-b] [2,1-b] [2,1-c] [2,1-c] [2,1-b] [2,1-c] [2

PCT/JP01/06899

21

3) ベンゾジアゼピン, 2Hーイソインドロ [1,2-a] [2,4] ベンゾジアゼピン, 2Hーイソインドロ [2,1-d] [1,4] ベンゾジアゼピン, 5Hーインドロ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン, 2Hーインインドロ [1,2-a] [2] ベンズアゼピン, 2Hーインインドロ [1,2-b] [3] ベンズアゼピン, 2Hーインインドロ [1,2-b] [3] ベンズアゼピン, 2Hーインインドロ [1,2-b] [1,3,4] ベンブオキサジアンジン, インインドロ [2,1-b] [1,2,6] ベンブトリアゾシン, 5Hー4,8-メタノー1Hー [1,5] ジアザシクロウンデンノ [1,11-a] インドールなどの4歳式結合ベンゼン環から 木葉原子を1個除出してできる基、

2

ß

(2) 沿

2



で表される3環式複奏環と格合したフェニル基[--- は単結合または二重結合を示す。E、環、G、環の定機は後述]としては、例えば、1H, 4Hーピロロ [3, 2, 1-ji] キノリン, ピロロ [3, 2, 1-ji] カルパソール, 1H-フロ [2, 3': 4,5] ピロロ [3, 2, 1-ji] キノリン, 1H, 4Hーシクロペンタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン, 1H, 4Hーシクロペンタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン, 1H, 4Hーシクロペンタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン, 1H, 4Hージカルペンール, 1H, 3Hー [1,3] オキサジノ [5,4,3-jk] カルパソール, ピリド [3', 4': 4,5] ピロロ [1,2,3-de] [1,4] オキサジノ [2,3,4-jk] カルパソール, ピリド [3', 4': 4,5] ピロロ [1,2,3-de] [1,4] ペンゾチアジン, 4Hーピロロ [3,2,1-de] フェナンスリジン, 4H, 5Hーピリド [3,2,1-de] フェナンスリジン, 4H・3a, 6aージアザフルオロアンテン, フテン, 1ーオキサー4,6aージアザフルオロアンテン, 4ーオキサー2, 10bージアザフルオロアンテン, 1Hービラジノ [3,2,1-jk] カルパソール, 1Hーインドロ [3,2,1-de] [1,5] ナフチリジン, ベンソ [0] ピラノ [2,3,4-hi] インドリジン,

2

2

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

122

1H, 3Hーベンソ (b) ピラノ (3,4,5-hi) インドリジン, 1H, 4Hービラノ (2, 3':4,5) ピロロ (3,2,1-ji) キノリン, 1H, 3Hーベンソ (b) チオピラノ (3,4,5-hi) インドリジン, 1Hーピリド (3,2,1-jk) カルパノール, 4Hー3ーオキサー11bーアザンクロヘブタ (jk) フルオレン, 2Hーアゼピノ (1, 2':1,2) ピリミジノ (4,5-b) インドール, 1H,

2Hーナゼピノ [11, 2::1,2] ピリミジノ [4,5-b] インドール, 1H, 4Hーシグロヘブタ [4,5] ピロロ [1,2,3-de] キノキサリン, 5Hーピリド [3, 4':4,5] ピロロ [1,2,3-de] オノキサリン, 5Hーピリド [3, 4':4,5] ピロロ [3,2,1-jk] [4,1] ベンズオキザピン, 4Hーピリド [3, 4':4,5] ピロロ [3,2,1-jk] [4,1] ベングチアゼピン, 5Hーピリド [4, 3':4,5] ピロロ [1,2,3-ef] [1,5] ベングチアゼピン, 5Hーピリド [4, 3':4,5] ピロロ [1,2,3-ef] [1,5] ベングチアゼピン, [1,2,4] トリアゼピノ [6,5,4-jk] カルベンール, [1,2,5] トリアゼピノ [3,4,5-jk] カルベンール, [1,2,5] トリアゼピノ [3,4,5-jk] カルベンール, 5H-[1,4] オキサゼピノ [2,3,4-jk]

2

4] ジアゼピノ (3,2,1-jk] カルバゾール, (1,4) ジアゼピノ (6,7,1 -jk] カルバゾール, アゼピノ (3,2,1-jk) カルバゾール, 1Hーシクロオ クタ (4,5) ピロロ (1,2,3-do) キノキサリン, 1Hーシクロオクタ (4,5) ピロロ (3,2,1-jj) キノリンなどの4原式箱合ベンゼン環から木装原干を1個除去してできる基、

15

が (S)

ಣ



で扱される3環式複素環と縮合したフェニル基[--- は単結合または二重結合を示す。 E.環、F.環の定義は後述] としては、例えば、1 Hーインドロ [1,2-a] ベンズイミダゾール, 1 Hーインドロ [1,2-b] インゲゾール, ピロロ[2, 1': 3,4] ピラジノ [1,2-a] インドール, 1 H, 5 Hーピロロ[1,2': 4,5] ピラジノ [1,2-a] インドール, 2 Hーピリド [2, 3': 3,4]

22

ピロロ (1,2-a) インドール, 1Hーピロロ (2',

b

3': 3,4) ピリド (1,2

インドロ [1,2-a] キノキサリン, インドロ [1,2-a] (1,8] ナフチリジ (1,2-b) イソキノリン, インドロ (2,1-a) イソキノリン, インドロ (1, 3] ベンノジアゼピン, 1H-インドロ (1,2-b) (2] ベンズアゼピン, 2 ンドロ [2,1-b] [3] ベンズアゾシンなどの4環式縮合ベンゼン環から水素 [1,2-a] インドール, 1H-インドロ [2,1-c] (1,4] ベンソジアゼビ ド [1,2-a] インドール, 6Hービリド [1, 2': 3,4] ピリミド [1,6--a] インドール, 1H-インドロ (1,2-a) インドール, 6H-イソインド ロ [2,1ーa] インドール, 6 Hーインドロ [1,2ーc] [1,3] ベンズオキサ 2-a] キノリン, 2H, 6Hービリド[2, 1':3,4] [1,4] ジアゼピノ Hーインドロ (1,2-a) (1) ベンズアゼピン, 2Hーインドロ (2,1-a) a] インドール, インドロ (1,2-b) シンノリン, インドロ (1,2-a) キナ ン, インドロ (1,2-b) -2,6-ナフチリジン, インドロ (1,2-b) [2, ン, 2H-インドロ (1,2-d) (1,4) ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ ソリン, インドロ (1,2-c) キナソリン, インドロ (2,1-b) キナブリン, ジン, 1Hーインドロ (1,2-b) (1,2) ベンソチアジン, ピリミド (4), 7] ナフチリジン, インドロ (1,2-h) ÷1,7-ナフチリジン, インドロ [2,1-a] [2,3] ベンゾジアゼピン, 2H-インドロ[2,1-b] [1, (2) ベンメアゼピン, インドロ (1,2-e) (1,5) ベンゾジアゾシン, 5': 4,5) ピリミド (1,6-a) インドール, ピラジノ (2', 原子を1個除去してできる基

2

(<del>4</del>) 元:

8

A E F G

で表される3項式複素環と縮合したフェニル基[--- は単結合または二重結合を示す。 E:頭の定義は後述]としては、例えば、1Hーイミダン [1', 2':1, 2] ピリド [3,4-b] インドール, 1Hーイミダン [1', 2':1,6] ピリド [4,3-b] インドール, 1Hーイミダン [1', 5':1,2] ピリド [3,4-

52

WO 02/14513

124

PCT/JP01/06899

- [1] ベンゾチエノ [2,3-b] インドール, 1H- [1] ベンゾチエノ [3, ロ (3,2-b) カルバソール, ピロロ (3,2-c) カルバソール, ピロロ (3,4 ンドール, チエノ [31, 41:5,6] チオピラノ [4,3-b] インドール, 1H ダノ (4,5-a) カルバソール、イミダン (4,5-c) カルバゾール、ピラゾロ (3,4-c) カルバゾール, 2Hービラジノ (11, 2': 1,5) ピロロ (2,3-インドール, ピロロ [2,3-a] カルバソール, ピロロ [2,3-b] カルバゾー ピロロ (2,3-c) カルパソール, ピロロ (3,2-a) カルパソール, ピロ (2,3-b) インドール, チエノ [3; 2':5,6] チオピラノ (4,3-b) イ ール, 1Hーピリド (2, 1': 2,3) イミダソ (4,5-b) インドール, イミ b] インドール, 1Hーピロロ [11, 2': 1,2] ピリミド [4,5-b] インド b) インドール, 1Hーイミダゾ (1, 5': 1,6) ピリド (4,3-b) インド ール, 1Hーインドリジノ (6,7 - p) インドール, 1Hーインドリジノ (8, 7-b] インドール, インドロ (2,3-b) インドール, インドロ (3,2-b) Hーフロ [3,4-a] カルバソール, 1Hーフロ [3,4-b] カルバソール, 2-b) インドール, 1Hーチエノ (3,4-a) カルバゾール, 2Hーチエノ H-フロ (3,4-c) カルバゾール, 2H-フロ (2,3-a) カルバゾール, H-フロ (2,3-c) カルバゾール, 2H-フロ (3,2-a) カルバゾール, ルバゾール, 1Hーピリド (3', 4': 4,5) フロ (3,2-b) インドール, -a] カルバソール, ピロロ [3,4-b] カルバソール, ピロロ [3,4-c] Hーフロ [3,2-c] カルバゾール, 1Hーピリド [3; 4':4,5] チエノ

2

12

2

2-01 インドール, 111-ノーノ (3,3 m) ルバソール, 2.11 / 1-/ (3,2-b) カルバゾール, 2.Hーチエノ (3,2-b) カルバゾール, 2.Hーチエノ (3,2-b) オルバゾール, シクロペンタ (4,5) ピロロ (2,3-f) キノキサリン, シクロペンタ (5,6) ピリド (2,3-b) インドール, ピリド (2,3:4,5) ショ:3,4) シクロペンタ (1,2-b) インドール, ピリド (2,3:4,5) シ

20

クロベンタ (1,2-b) インドール, ピリド (3, 4':3,4) シクロベンタ (1,2-b) インドール, ピリド (3, 4':4,5) シクロベンタ (1,2-b) インドール, ピリド (4, 3':4,5) シクロベンタ (1,2-b) インドール, ロリーシクロベンタ (5,6) ピラノ (2,3-b) インドール, 1Hーシクロベンタ (5,6) チオピラノ (4,3-b) インドール, シクロベンタ (a) カルバゾンタ (5,6) チオピラノ (4,3-b) インドール, シクロベンタ (a) カルバゾ

ール,シクロペンタ [c] カルパゾール,インデノ [1,2-b] インドール,イ ンデノ [2,1-b] インドール, [1,2,4] トリアジノ [4, 3': 1,2] ピ

ピラジノ (2,3-b) インドール, ピリド (1', 2': 1,2) ピリミド (4,5-ピリド (2, 1': 2,3) ピリミド (4,5-b) インドール, ピリミド (1, 2 ン, 1Hーピラジノ (2,3-a) カルパソール, 1Hーピラジノ (2,3-b) カ ルバソール, 1 Hーピラジノ (2,3-c) カルバソール, 1 Hーピリダジノ (3 ピラジノ (11, 2': 1,2) ピリド (4,3-b) インドール, 1Hーピ 2':5,6] ピラジノ (2,3-b] インドール, 1Hーピリド (3, 4':5,6) ドール, ピリダジノ (4', 5': 5,6) チオピラノ (4,5-b) インドール, 1 Hーインドロ (3,2-c) シンノリン, 1Hーインドロ (2,3-b) キノキサリ : 1,2] ピリド (3,4-b) インドール, ピリミド (1', 2': 1,6) ピリド [3,4-b] インドール, ピリミド [5, 4':5,6] ピラノ [2,3-b] イン リド(2', 3': 5,6) ピラジノ(2,3-b) インドール, 1Hービリド(3', b] インドール, ピリド (1', 2': 1,2) ピリミド (5,4ーb) インドール, ドード

22

WO 02/14513

S

(3,4-b) インドール, 1H- [1,4] オキサジノ [4', 3':1,6] ピリド (3,4-b) インドール, 4H- (1,3) オキサジノ (3', 4':1,2) ピリド [3,4-b] インドール, インドロ [3,2-b] [1,4] ベンズオキサジン, 1,

ص

(1,3) チアジノ (5,6-b) インドール, 2H- (1,3) チアジノ (3,2 ?:1,2] ピリド (3,4-b) インドール, 4H- (1,3] チアジノ (3', 4':

3ーオキサジノ (6,5-b) カルバソール, 2Hーピリミド (2, 1':2,3)

(3,4-b) インドール, 1H- (1,4) オキサジノ (4, 3':1,2) ピリド

リド [3,4-b] インドール, 1,3,5-トリアジノ (11, 2:1,1) ピリド

2

PCT/JP01/06899

b] (1,7) ナフチリジン, 1Hーインドロ (3,2-b) (1,8) ナフチリジン, ンドリン, 1H-キニンドリン, 1H-ピラノ [3', 4':5,6] ピラノ [4,3 ノ [2,3-b] インドール, 1 Hーインドロ [2,3-b] ー1,5ーナフチリジン, b) (1,8) ナフチリジン, 1Hーインドロ (2,3ーc) ー1,5ーナフチリジン, c) (1,7) ナフチリジン, 1Hーインドロ (2,3-c) (1,8) ナフチリジン, ール, 1.Hーピリド (2,3-b) カルパゾール,1.Hーピリド (2,3-c) カルパ 6] ピラノ (3,4-b) インドール, 1Hーインドロ (2,3-c) インキノリン, ゾール, 1Hーピリド (3,2-a) カルバゾール, 1Hーピリド (3,2-b) カ [4,3-b] カルバゾール, 1Hービリド [4,3-c] カルバゾール, 1Hーキ 1Hービリミド [5,4-a] カルバゾール, 1Hーピリミド [5,4-b] カルバ 1H-インドロ (3,2-c) (1,8) ナフチリジン, インドロ (2,3-a) キノ a) カルパゾール, 1Hーピリド (3,4ーb) カルパゾール, 1Hーピリド (3, 1H-インドロ [3,2-b] -1,5-ナフチリジン, 1H-インドロ [3,2-リド [4', 3': 5,6] ピラノ (2,3-b) インドール, ピリド (4', 3': 5, 1H-インドロ (3,2-c) インキノリン, 1H-インドロ (2,3-c) キノリ ン, 1H-インドロ [3,2-c] キノリン, 1H-ピリド [2,3-a] カルバゾ 4-c) カルバソール, 1Hーピリド (4,3-a) カルバソール, 1Hーピリド (1,6) ナフチリジン, 1Hーインドロ (2,3-1H-インドロ (2,3-c) (1,6) ナフチリジン, 1H-インドロ (2,3-リジン, インドロ [2,3-b] キノリジン, インドロ [3,2-a] キノリジン, b] インドール, ピリド (4, 3:4,5) ピラノ (3,2-b) インドール, ピ レバゾール, 1Hービリド (3,2-c) カルバゾール, 1Hービリド (3,4-4-c) カルパソール, 1Hーピリダジノ [4,5-b] カルパソール, 1Hービ [2', 3': 5,6] [1,2] ジオキシノ (3,4-b] インドール, 6H- (1, 4] ベンゾジオキシノ [2,3-b] インドール, 6H- [1,4] ベンゾジチイ インドロ [3,2-b] キノリジン, ピラノ [4', 3':5,6] ピリド [3,4-リミド (4,5-a) カルバソール, 1Hーピリミド (4,5-c) カルバソール, ゾール, 1Hーピリミド (5,4-c) カルパゾール, 1H-インドロ [2,3-b]

12

c) [2,1] ベンゾチアジン, 1,4ーチアジノ [2,3-a] カルバソール, [1, 4] チアジノ (2,3-b] カルパソール, (1,4) チアジノ (2,3-c) カルパ

チアジン, インドロ [3,2-b] [1,4] ベンゾチアジン, インドロ [3,2-

1,2] ピリド [3,4-b] インドール, インドロ [2,3-b] (1,4) ベンゾ

2

ソール, 1,4ーチアジノ (3,2-b) カルパソール, 1,4ーチアジノ (3,2-

12

ಣ

c) カルパソール, 1Hーインドロ (2,3-g) プテリジン, 1H-インドロ

(3,2-g) ブテリジン, ピラジノ (1, 2':1,2) ピリド (3,4-b) イン

-b] インドール, 〔1〕 ベンゾピラノ〔2,3-b] インドール, 〔1〕 ベンゾ

22

ール, 1Hーベンゾ (b) カルパソール, 1Hーベンゾ (c) カルパソール, (1, 2': 3,4] シクロヘブタ [1,2-b] インドール, ピリド [3', 4': 4,5] シ 3-c] (1,5) ベンソチアゼピン, (1,4) ジアゼピノ (2,3-a) カルバソ [1,3] ベンゾジアゼピン, インドロ (3,2-b) (1,4) ベンゾジアゼピン, 6,2] オキサチアゼピノ [2, 3':1,2] ピリド [3,4-b] インドール, 1 1,2] アゼピノ (3,4-b) インドール, 1Hーピリド (3', 2':5,6) オキ [3,2-b] インドール, 2Hービリド [2, 3:5,6] オキセピノ [2,3-ール, (1) ベンソチオピラノ (3,2-b) インドール, (1) ベンソチオピラ H-アゼピノ (11, 2:1,2) ピリド (3,4-b) インドール, 1H-ピリド [11, 21: 1,2] アゼピノ [4,5-b] インドール, 2Hービリド [1, 2': b] インドール, 1H-インドロ (3,2-b) (1,5) ベンズオキサゼピン, 1 ール, インドロ [2,3-b] [1,5] ベンゾジアゼピン, インドロ [2,3-d] インドロ [3,2-b] [1,5] ペンソジアゼピン, インドロ [3,2-d] [1, **ィノリノ (4,3-b) インドール, (1) ベンソチオピラノ (2,3-b) インド** H-インドロ [3,2-d] [1,2] ベンズオキサゼピン, 1H-インドロ [2, インドール, ピラノ (2,3-a) カルバゾール, ピラノ (2,3-b) カルバソー ル, ピラノ (2,3-c) カルバソール, ピラノ (3,2-a) カルバソール, ピラ ノ (3,2-c) カルバソール,ピラノ (3,4-a) カルバソール, 1H-ホスフ [2] ベンノチオピラノ (4,3-b) インドール, 1Hーベンソ (a) カルバソ ノ [3,4-b] インドール, [1] ベンソチオピラノ [4,3-b] インドール, b] インドール, 2Hービリド [2, 3':5,6] オキセピノ (3,2-b] イン ドール, 2Hーピリド [3, 4':5,6] オキセピノ (3,2-b] インドール, ピリド [2', 3': 4,5] シクロヘブタ (1,2ーb] インドール, ピリド (3', [1] ベンゾピラノ (4,3-b) インドール, [2] ベンゾピラノ (4,3-b) (1,2-b) インドール, 2Hーピラノ (3', 2': 2,3) アゼピノ (4,5-[1] ベンゾピラノ [3,4-b] インドール, セピノ (3,2-b) インドール, 1Hービリド (4; 3': 5,6) オキセピノ クロヘプタ [1,2-b] インドール, ピリド (3', 4': 5,6) シクロヘブタ ピラノ [3,2-b] インドール,

15

2

ß

8

.15

WO 02/14513

128

PCT/JP01/06899

(1,2-b) インドール, ベンゾ (4,5) シクロヘブタ (1,2-b) インドール, (11, 2': 1,2) ピリド (3,4-b) インドール, 2,6-メタノー2Hーアゼ ンノ (4,3ーb) インドール, 3,7-メタノー3H-アゼシノ (5,4ーb) イン 1Hーピリド [3', 4': 5,6] シクロオクタ [1,2-b] インドール, 1,4-(2) ベンズアゼピン, インドロ (3,2-b) (1) ベンズアゼピン, インドロ [3,2-c] [1] ペンズアゼピン, インドロ [3,2-d] [1] ベンズアゼピ /, 1H-インドロ [2,1-b] [3] ベンズアゼピン, 1H- [1] ベンズオ ペンゾ [5,6] シクロヘブタ [1,2-b] インドール, ベンゾ [6,7] シクロ ヘブタ (1,2ーb) インドール, シクロヘブタ (b) カルパゾール, 4Hー (1, 7] オキソシノ (4,3-b] インドール, 1,5ーメタノー1Hーアゼシノ (3, エタノオキソシノ (3,4-b) インドール,ピラノ (3', 4':5,6) シクロオ クタ (1,2-b) インドール, 1H-インドロ (2,3-c) (1,2,5,6) ベン 5] オキサゾシノ [5', 4': 1,6] ピリド [3,4-b] インドール, アゾシノ [4', 3': 6,7] オキソシノ [2,3-b] インドール, ピリド [4', 3': 6, 4-b] インドール, 2,6ーメタノー1Hーアゼシノ [5,4-b] インドール, ンドロ (2,3-a) (3) ベンズアゼピン, インドロ (2,3-c) (1) ベンズ アゼピン、インドロ (2,3-d) (1) ヘンメアゼピン、インドロ (2,3-d) (1) ベンノチェピノ (5,4-b) インドール, ベンソ (3,4) シクロヘブタ Fセピノ (5,4-b) インドール, 1H- [2] ベンズオキセピノ (4,3-b) ドール, ピリド (1: 2::1,8) アゾシノ (5,4-b) インドール, ピリド ンドール, 1H- [1] ベンゾチエピノ [4,5-b] インドール, 1II-

2

ĸ

ブテトラゾシン、1Hーインドロ [2,3-c] (1,6) ベンゾジアゾシン、6,13b-メタノ-13bH-アゼシノ [5,4-b] インドール、オキソシノ [3,2-a] カルパゾール、1Hーベング [g] シクロオクタ [b] インドール、6,3-(イミノメタノ) -2H-1,4-チアゾニノ [9,8-b] インドール、1H,3H-(1,4] オキザゾニノ (4,3:1,2) ピリド (3,4-b) インドール、2H-3,6-エタノアゾニノ [5,4-b] インドール、2H-3,7-メタノア ザシクロウンデシノ [5,4-b] インドール、1H-6,12b-エタノアゾニノ (5,4-b) インドール、1H-6,12b-エタノアゾニノ (5,4-b) インドール、1H-6,12b-エタノアゾニノ (5,4-b) インドール、1H-6,12b-エタノアゾニノ (5,4-b) インドール、1H-6,12b-エタノアゾニノ (5,4-b) インドール、インドロ [3,2-e) [2] ベンズアゾニン、5,9-

22

22

3] ベンノジアゼピン, インドロ (3,2-d) (2,3) ベンブジアゼピン, イ

ಣ

メタノアザシクロウンデシノ [5,4-b] インドール, 3,6-エタノ-3H-アゼシノ [5,4-b] インドール, 3,7-メタノ-3H-アザシクロウンデシノ [5,4-b] インドール, ビラノ [4, 3:8,9] アゼシノ [5,4-b] インドール, 1H-インドロ [2,3-c] [1,7] ベングジアゼシン, 1H-インドロ [3,2-e] [2,3-c] (1,7] ベングジアゼシン, 1H-インドロ [3,2-e] (2] ベンズアゼシンなどが用いられる。

2

2

1 - メタノアゾシノ [2,1 - a] イソインドール, ジベンズ [cd\_f] インドール, ール, 1Hーアゼピノ [2,1-n] ベンズ (f) インインドール, ベンン (e) シ さらに、ベンソ (e) ピロロ (3,2-b) インドール, ベンソ (e) ピロロ (3, 1,2-hij] キノリン, 7,11-メタノアゾシノ (1,2-a] インドール, 7,1 ール, 1Hーナフト [2,1-e] インドール, 1Hーナフト [2,3-e] インド ンインドール, スピロ (1Hーカルパゾールー1,1'ーンクロくキサン), スピ ノリン,シクロヘブタ (4,5) ピロロ (3,2-h) キノリン,アゼピノ (4,5 (e) ピロロ (3,4-b) インドール, ベンゾ (g) ピロロ (3,4-b) インドー ル, 1Hーペンソ (6) ピロロ (1,2-a) インドール, 1Hーベンソ (g) ピロ ロ (1,2-a) インドール, 2Hーベンソ (e) ピロロ (1,2-a) インドール, 1Hーベンゾ (f) ピロロ (2,1-a) イソインドール, 1!!ーベンゾ (g) ピロ ソー1,5'- (5H) ピロロ (2,1-a) インインドール), イソインドロ (7, ドール, ナフト (3,2,1-cd) インドール, 1Hーナフト (1,2-e) インド ール, 1Hーナフト (1,2-f) インドール, 1Hーナフト (1,2-g) インド ール, 1Hーナフト (1,2-f) イソインドール, 1Hーナフト (2,3-e) イ ロ (2Hーカルバゾールー2,1'ーシクロヘキサン), スピロ (3Hーカルバゾ ールー3,1'ーンクロヘキサン), シクロヘプタ [4,5] ピロロ [3,2-f] キ -b] ベンズ (e) インドール, 1Hーアゼピノ (1,2-a) ベンズ (f) インド [e.g] インドール, 1Hージベンズ [e.g] インインドール, ナフト [1,2,3 -cd] インドール, ナフト (1,8-ef) インドール, ナフト (1,8-fg) イン ロ [2,1-a] インインドール, 2H-ベンソ [e] ピロロ [2,1-a) イソイ ンドール, インインドロ (6,7,1-cde) インドール, スピロ (シクロヘキサ 2-g] インドール, ベンゾ (e) ピロロ (3,2,1-hi) インドール, ベンゾ ジスンズ [cd,g] インドール, ジスンズ [d,f] インドール, 1Hージスンズ

2

15

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

130

ケロヘブタ (b) インドール, ベンブ (g) シクロヘブタ (b) インドールなどの4環式箱合ベンゼン環から水素原子を1個除去してできる基、または(b) 式:



で表される3環式複素限と絡合したフェニル塔[.... は単結合または二重結合を示す。 E環、F環の定義は後述] としては、例えば、1 Hージピロロ [2, 3 ーb:3', 2', 1'ーhi] インドール, スピロ [ジクロペンタン-1, 2' (1' H) -ピロロ [3, 2, 1-hi] インドール), スピロ (イミダソリジンー4, 1' (2'H) - [4 H] ピロロ [3, 2, 1-ij] キノリン), ピリド [2,

9

3-b) ピロロ (3, 2, 1-h!) インドール, ピリド (4, 3-b) ピロロ (3, 2, 1-h!) インドール, ベング (de) ピロロ (3, 2, 1-lij) キノリン, 3Hーピロロ (3, 2, 1-de) アクリジン, 1Hーピロロ (3, 2, 1-de) アクリジン, 1Hーピロロ (3, 2, 1-de) フェナントリジン, スピロ (シクロヘキサン-1, 6'- (6

2

H) ピロロ (3, 2, 1-ij) キノリン), 4, 9-メタノビロロ (3, 2, 1-im) (1) ベンブアゾシン, スピロ (シクロヘブタン-1, 6'- (6

15

H] ビロロ (3, 2, 1-ij) キノリン), 1H-ビラノ (3, 4-d) ビロロ (3, 2, 1-jk) (1) ベンズアゼビン, 3H-ベンゾ (b) ビロロ (3,

2, 1-jk] (4, 1) ベンズオキサゼビン, 7H-インドロ (1, 7-ab) (4, 1) ベンズオキサゼビン, ベンソ (b) ピロロ (3, 2, 1-jk)

20 (1, 4) ペンソジアゼピン, インドロ (1, 7-ab) (1, 4) ペンソジア ゼピン, インドロ (1, 7-ab) (1) ペンズアゼピン, インドロ (7, 1ab) (3) ペンズアゼピン, 1Hーシクロヘプタ (d) (3, 2, 1-jk) (1) ペンズアゼピン, スピロ (アゼピン (3, 2, 1-hi) インドールー7 (4H), 1'ーシクロヘプクン), 4Hー6, 11ーメタノピロロ (3, 2,

22

26 1-no] (1) ベンズアザシクロウンデシン, スピロ (アゼピノ (3, 2, 1

ート:] インドールー7(4 H), 1'ーシクロオクタン] などの4 蚊式縮合べ ンゼン頃から水素原子を1個除去してできる基などが挙げられる。

体が用いられる。具体的には、例えば、フルオランテン、アセフェナントリレン、 フェニル基の他に、以下に例示する3環式複禁環と縮合したフェニル基およびそ ゲン、ベンン [a] アントラセン、インデノ [1, 2-a] インデン、シクロペ また、「3 環式複葉環と縮合したフェニル基」としては、上記の水素化されて いてもよいインドール環またはイソインドール環を含む3項式複素環と箱合した のジとドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体、オクタヒドロ体、デカヒドロ アセアントリレン、トリフェニレン、ピレン、クリセン、ナフタセン、プレイア ンタ [a] フェナントレン、ピリド [1', 2':1, 2] イミダゾ [4, 5ー b] キノキサリン、1 H-2-オキサピレン、スピロ [ピペリジン-4.9' ー キサンテン」などが挙げられる。

2

「置換基を有していてもよく、縮合していてもよいフェニル基」の「フェニル 基」が置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合の好ましい例とし

12

てもよい5ないし9員合盆券複発環を示し、A環、F環、G環およびR!は上記 [式中、E'環、F'環およびG'環はそれぞれR¹以外にオキソ基で置換されてい と同意義を示す。」で表される基などが挙げられる。

なかでも、共

2

で表される基などが特に好ましい。

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

垓「オキソ基で置換されていてもよい5ないし9員含窒森複素環」の「5ない し9 員合選素複条環」としては、上記C'環およびD'環で扱わされる「5 ないし 9 員舎窒素複素環」などが用いられる。

(3) 置換基を有していてもよい3環式複素環と縮合する場合の好ましい例とし Ar で示される「置換されていてもよいアリール基」が(2) 置換基を有して いてもよい2環式複素環と縮合する,あるいは2つの同一または異なった単環 (狙し、少なくとも一方の環が単環式複素環である)と縮合する場合, および Tは、Arが式:

လ

Arで示される「囮換されていてもよいアリール基」として特に好ましくは [式中、各記号は上記と同意義を示す。] で妻される基などが挙げられる。

[式中、R'は上配と同意義を示す。]で表される基などが挙げられ、とりわけ、 サ

【式中、R'は上配と同意機を示す。】で扱わされる基が好ましい。

s

上記式中、nは1ないし10の整数を示す。好ましいnは1ないし6の整数であり、特に好ましくは1ないし5、さらに好ましくは2ないし5、とりわけ好ましくは3、4または5である。

・上記式中、Rは水素原子または置換されてもよい炭化水業基を示し、nの繰り返したおいて異なっていてもよい。

2

Rで示される「電換されてもよい炭化水素巻」の「炭化水茶葱」および「電換 巻」としては、上配R1 で示される「置換されていてもよい炭化水茶基」の「炭 化水素払」および「置換法」と同意義を示す。

また、RはArまたはArの置換基と結合していてもよい。

RがArまたはArの置換基と結合した式(1p)で変わされる化合物の例としては 如きば式・

9

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

134

[式中、R', n, X, Yは上記と同意義を示す。] で扱わされる化合物または

[式中、n, X, Yは上記と同意義を示す。] で表わされる化合物、式:

9

[式中、n, X, Yは上記と同意機を示す。] で扱わされる化合物などが挙げら

Rとしては水素原子が好ましい。

으

上記式中、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基(好ましくは含窒素飽和複素環基)【Yとして、好ましくは置換されていてもよいアミノ基)を示す。

Yで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば式:

16 [式中、R4 およびR9 は同一または異なって水業原子、置換されていてもよい 放化水素基または置換されていてもよいアシル基を示し、R4 およびR9 は結合 して乗を形成していてもよい]で養わされる基などが用いられる。

R\*およびR\*で変わされる「電換されていてもよい炭化水紫基」の「置換 基」および「炭化水紫基」としては、例えば上配R\*で述べた「電換されていて もよい炭化水素基」の「置換基」および「炭化水素基」などが用いられる。

ន

R 4 およびR 5 で表わされる置換されていてもよい炭化水素粘の好ましい例としては、例えば ① (i) ハロゲン原子 (例えば、フルオロ、クロル、プロム、ヨードなど)、 (ii) 低級アルコキシ括 (例えば、メトキシ、エトキシ, nープロ

ピル、インプロピル、ブチル、インブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、 ヘキシルなどのこ, \_ 。アルキル基など) または ② (i) ハロゲン原子 (例えば、 てもよい直鎖状もしくは分枝状低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロ メトキシ、エトキシ、ロープロピルオキシ、Iープロピルオキシ、ロープチルオ キシなどのC<sub>1</sub> - 。アルコキシ基など)、 (iii) ヒドロキシ基などから避ばれる ピルオキシ,iープロピルオキシ,nープチルオキシなどのC,- 。アルコキシ 基など)、 (iii) ヒドロキン基などから選ばれる置換基を1ないし3個有してい **置換基を1ないし3個有していてもよい低級アラルキル基(例えば、フェニルー** - 。アルキル (例えば、aーナフチルメチルなど) またはジフェニルーC<sub>1</sub> - 。 フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシルなど)、ナフチルーC, C. - 1 , アルキル (例えば、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、 アルキル (例えば、ジフェニルメチル、ジフェニルエチルなど) などのC,- , フルオロ、クロル、プロム、ヨードなど)、 (ii) 低級アルコキシ基 (例えば、 アラルキル基などが挙げられる。

2

S

チル、ジフェニルエチルなど)などのC,- , 。アラルキル基などが挙げられる。 **園換の低級アラルギル基(例えば、フェニルーC, \_ , 。アルギル(例えば、ペ** ンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチ チルメチルなど)またはジフェニルーC<sub>1 - 3</sub> アルキル (例えば、ジフェニルメ R\*およびR\*で表わされる「置換されていてもよいアシル基」としては、例 ル、フェニルヘキシルなど)、ナフチルーC, - 。アルキル(例えば、αーナフ sec-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC, - 。アルキル基など)または ② 無 メチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチル、インプチル、tert-ブチル、 より好ましくは ① 無置換の直像状もしくは分枝状低級アルキル基(例えば、 えば上記R」で述べた「憧換されていてもよいアシル基」などが用いられる。

8

UR®が結合して環を形成する場合、すなわち、Yで表わされる「置換されてい また、Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」において、R・およ てもよいアミノ基」が「置換されていてもよい環状アミノ基」を示す場合の具体

22

WO 02/14513

136

PCT/JP01/06899



[式中、Q・頃は炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫 黄原子などから遺ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい6ないし 9 員の含窒紫複案環基(好ましくは含窒紫飽和複紫環基)を示す」で扱わされる

基などが用いられる。より具体的には、例えば、

ß

などが繁用される。

2

2

累」の「置換基」、上記R<sup>1</sup>で表される「置換されていてもよい炭化水業基、置 Yで表わされる「置換されていてもよいアミノ基」としての「置換されていて もよい環状アミノ基」の「置換基」としては、例えば上記R2 \* とR\* \* が腎接 する窒衆原子と共に形成していてもよい「隥換基を有していてもよい含籈築複券 換されていてもよいアシル基または置換されていてもよい複素原基」などが用い

Yで表わされる「囮換されていてもよいアミノ基」としては、(1.)式: 12

い炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、pは1~3の壁数を 示し、R およびR"はそれぞれ水紫原子または置換されていてもよいアルキル基 |式中、R\* は水薬原子、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよ を示し、またR'およびR"は結合して蝦を形成していてもよい」で表される基;

PCT/JP01/06899

137

(2) 関換されていてもよいビベリジノ基; などが好ましく、なかでも、(1a) 式:

$$\frac{R'}{1}$$
  $\frac{R'}{1}$   $\frac{R'}{1}$   $\frac{R'}{1}$   $\frac{R'}{1}$   $\frac{R'}{1}$   $\frac{R'}{2}$ 

【式中、R<sup>2</sup> は水素原子、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい炭化水器基本には置換されていてもよい複素環基を示し、R'およびR"はそれぞれ本乳水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す」で表される基:

S

(19)界:

【式中、Rªは水素原子、電換されていてもよいアシル基、電換されていてもよい炭化水素基または配換されていてもよい複雑環基を示す」で数される基:などが好ましく用いられる。

2

ここで、R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素原基」としては、上記したR<sup>1</sup> で示される「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよい液素原基」と同様なものが挙げられる

15

R'およびR"で示される「置換されていてもよいアルキル基」における「アルキル基」としては、C, - 。アルキル基などが挙げられ、酸「アルキル基」の「置換基」としては、上記したR'で示される「躍換されていてもよい炭化水素基」の「匴換基」と同様なものが挙げられる。

8

また、R'およびR"は結合して課を形成する場合、上記したQ1 環として例示された「含選装複装環基」の中で、炭素原子と2個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫質原子などから選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい5ないし9員の含窒素複素環基(好ましくは含窒素飽和複素環基)が好ましい例として挙げられるが、かかる環としては、炭素原子および2個の窒素原子から特

25

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

改される5ないし9員の台盗禁複素環(好ましくは合盗済勉和複素環)が好まし

く、これらの環は上記したの、環と同様な微淡基をさらに有していてもよい。

い、これのの気は上的したも、原と同様は再級者からもに有していてもよい。 Vとしての置換されていてもよいピペリジノ基は、上記したK」で示される

「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよい炭化水素基」、・

「置換されていてもよい複素環基」などを置換基として有していてもよい。 Yで扱わされる「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環

w

出土には、炭素原子および1個の窒素原子以外に、例えば窒素原子、酸薬原子および硫酸原子などのヘテロ原子を1ないし3個を含有していてもよい5ない

- 9 員の含窒素複素艰基(好ましくは含窒素飽和複素環基)などが用いられる。

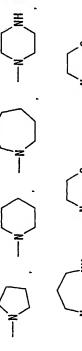
これらの含窒素複素環基は環構成窒素原子に結合手を有する基であってもよいし、 あるいは環構成炭素原子に結合手を有する基であってもよい。環構成窒素原子に 結合手を有する基としては、例えば、式:

2

0-1

[式中、Q・環は炭素原子と1個の窓業原子以外に窒素原子、酸素原子および硫 関原子などから選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし 9 貝の含窒素複素環基 (好ましくは含窒素飽和複素環基)を示す]で表わされる 基などが用いられる。より具体的には、例えば、

91



WH O #FIT ---N

20 などが繁用される。

また、環構成炭素原子に結合手を有する甚としては、例えば、式:



[式中、Q º 環は炭素原子と1個の窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫 黄原子などから避ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし 9 員の合窒紫複素環基(好ましくは含窒素飽和複素環基)を示す」で表わされる **基などが用いられる。より具体的には、例えば、** 

S

2

などが繁用される。

2

ていてもよい環状アミノ基」;ならびに火で表わされる「置換されていてもよい Yで扱わされる「置換されていてもよい含窒紫複紫環基(好ましくは含窒素的 印複楽環基)」の「置換基」としては、例えば上配R』。とR。。 が隣接する室 **郊原子と共に形成していてもよい「置換基を有していてもよい含窒素複索環」の** また、Yで妻わされる「囮換されていてもよいアミノ基」としての「置換され 含窒素複素原基」が2個以上の置換基を有する場合、該置換基同士が結合して環 を形成していてもよく、かかる環の具体例としては、ペンゼン環、5~8員(好 ていてもよいアシル基または置換されていてもよい複奏限基」などが用いられる ましくは5~6員)の芳香族単環式複紮環(例えばピロール、オキサゾール、イ ソオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1 アゾール、1,2,3ーチアジアゾール、1,2,4ーチアジアゾール、1,3,4ー 2, ヨーオキサジアソール、1, 2, 4ーオキサジアソール、1, 3, 4-オキサジ

15

WO 02/14513

140

PCT/JP01/06899

ール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)、および チアジアソール、1,2,3ートリアソール、1,2,4ートリアソール、テトラソ これらの環の一部または全部の不飽和結合が飽和結合に変換された環などが挙げ られる。

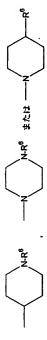
**換基同士が結合してスピロ環を形成していてもよく、かかるスピロ環を形成する** さらに、Yで妻わされる「隥換されていてもよいアミノ基」としての「啞換さ れていてもよい環状アミノ基」;ならびにYで表わされる「屋換されていてもよ ・/含窒素複素原基」が1つの炭業原子上に2個以上の置換基を有する場合、該置 場合の具体例としては、例えば、スピロ(IH-インデン-1,4' -ピペリジニル)原な どが挙げられる。

基」として好ましくは、4ーピペリジニル基、1ーピペリジニル基または1ーピ Yで表わされる「置換されていてもよい合窒素複索環基」の「含塞索複素環 ペラジニル基などが挙げられる。

2

すなわち、Yとしては式:

12



[式中、R tR と同意義を表す]で表される基などが好ましい。 Yとしてより好ましくは、例えば、式:

ニトロ、モノーまたはジーC, \_ 。 アルキルーカルバモイルオキシ、ヒドロキシ、 シアノ、カルボキシル、C, - 。アルコキシカルボニル、カルバモイル、環状ア ミノカルボニル、アミノ、C<sub>1-0</sub>アルキルカルボニルアミノ、フェニルスルホ ニルアミノ、C<sub>1 - 6</sub> アルキルスルホニルアミノ、アミジノ、ウレイドあるいは [式中、R\* は(i)C, - , アルキル、C, - , アルコキシ、ハロゲン原子、

PCT/JP01/06899

141

複素墩で置換されていてもよいフェニルーC, \_ 。アルキル(上記C, \_ 。アル

キルおよびC, - 。 アルコキシ、カルベモイル、騒状アミノカルボニル、アミノ、 フェニルスルホニルアミノ、アミジノ、ウレイド、複素項はさらに置換基を有し

ていてもよく、該「匱換基」としては、例えばR'で表される「置換されていて もよい设化水素基」の「電換基」などが用いられる)、(ii) 水素原子、(iii) 9

| - 0 アルキルアミノ、カルボキシル、シアノまたはC<sub>1・</sub> 0 アルコキシーカル ヽロゲン原子、ヒドロキシ、C , \_ 。アルコキシ、アミノ、モノ-またはジーC

ポニルで置換されていてもよいC, - 。アルキル茶あるいは (iv) モノまたはジ

·C. - 。アルキルアミノまたはC. - 。アルコキシ-カルボニルで関換されてい てもよいC, \_ 。アルキルカルボニル基を示し、好ましくは、C, \_ 。 アルキル (メチルなど) 、トリハロゲノC, - , アルキル (メチルなど) 、ハロゲン原子

2

(フルオロ、クロロなど) 、ニトロ、シアノ、C, \_ , アルコキシ (メトキシな ど)、ヒドロキシ、カルパモイル、(4-C, \_ , アルキル (メチルなど) -1-ピペ

ラジニル)カルボニル、アミノケオカルボニル、モルホリノカルボニル、カルボ

キシル、C, - , アルコキシ (メトキシなど) カルボニル、C, - , アルコキシ (エトキシなど) カルボニルC, \_ , アルコキシ (メトキシなど) 、カルボキシ ルC, - 4 アルコキン (メトキシなど)、 C, - 4 アルコキン (エトキシなど) 9

カルボニルC, ... アルキル (イソプロピルなど)、カルボキシルC, ... アルキ ル (イソプロピルなど)、アミノ、アセチルアミノ、C, \_ , アルキル (メチル ಜ

ニルアミノ、ウレイド、3-C, - , アルキル (メチルなど) ウレイド、アミジノ、 など) スルホニルアミノ、(4-C, - 4 アルキル (メチルなど) フェニル)スルホ ジヒドロチアゾリルまたはジヒドロイミダソリルで置換されていてもよいペンジ **ル払を示す**]で表される基などが挙げられ、

なかでも、R゚がC, - , アルキル (メチルなど) 、トリハロゲノ (フルオロ と)、ニトロ、ヒドロキン、カルバモイル、アミノ、アミジノ、ジヒドロイミダ など) C, - , アルキル (メチルなど)、ハロゲン原子 (フルオロ、クロロな ソリルで愉換されていてもよいペンジル甚のものが好ましい。

22

Vとして、特に、1-インジケー4-ピヘリジョル期、4-インジケー1-ピ ヘリシニア基または4ーベンシアー1ードペラシニル基、1ーアセチバー4ーピ

(15r1/Z0 OA)

PCT/JPn1/06899

1- [ (3ークロロフェニル) メチル] ー4ーピペリジニル払、1 - [ (2ーク ロロフェニル) メチル] -4-ピペリジニル苺、1- [ (3-ニトロフェニル) **ヘリジニル枯、1~ [(2~メチルフェニル)メチル] ~4~ピベリジニル苺、** メチル] ー4ーピペリジニル樹、1- [ [3- (トリフルオロメチル) フェニ

**ル] メチル] ー4ーアペリジニル構、などが好ましく、1ーベンジケー4ーアペ** 4ーピペリジニル基、1ー [ (2ークロロフェニル) メチル] ー4ーピペリジニ リジニル構、1ーアセチルー4ーピペリジニル構、1ー [ (2ーメチルフェニ ル) メチル] ー4ーピペリジニル揺、1~ [ (3ークロロフェニル) メチル] **ル基、1ー [ (3ーニトロフェニル) メチル] ー4ーピペリジニル甚、** 

2

[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ー4ーピペリジニル払、 どが汎用される。

2

上記式中、Xで示される「直鎖部分を構成する原子数が1~4のスペーサー」

(1) -(Cii,),, - (q1は1~4の数数を示す。)、

(2) - (CH,),, - X' - (CH,), - (rlおよびr2は周一または異なって0~3の整 枚を示す。但し、r1とr2との和は1~3である。X'はNI, 0, 5, 50または50,を 12

(3) - (CII,)。, - X¹-(CIL,)。, - X²-(CH,)。, - (s1, s2およびs3は同一生たは異 なって0~2の整数を示す。但し、s1, s2およびs3の和は0~2である。パ およ JXP はそれぞれNH, O, S, SOまたはSO,を示す。但し、s2がOのとき、X および

8

やの少なくとも一つは好ましくはMAを示す。)などの包和の2値の基および一部 -NR3 b - - - S-, -SO-, -SO<sub>2</sub> -, -SO<sub>2</sub> NR3 b - - - S O, NHCONR, b. -, -SO, NHC (=NH) NR, b. -, -CS-**の結合が不飽和結合に変換された2価の基など;あるいは、一CO一、一O一、** 

 $-CR^{3}$   $^{1}$   $^{2}$   $^{2}$   $^{3}$   $^{4}$   $^{4}$   $^{4}$   $^{5}$   $^{5}$   $^{5}$   $^{7}$ NR3 b · ) -、-CONR3 b · - (ことで、R3 b · およびR3 b b はそれ C1 - 0 7/1+ v茲またはC, \_ 。アルコキシ基を示す。)などの直顧部分を構成する原子数が どれ独立して、水素原子、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基、 1ないし4個である2個の基が挙げられる。

Xとしては、一CO一、一O一、一NR<sup>3</sup> b· 1 、 -SO、 -SO一、-SO 2 - 、-SO<sub>2</sub> NR<sup>3</sup> b· 1 、 -SO<sub>2</sub> NHCONR<sup>3</sup> b· 1 、 -SO<sub>2</sub> NHC (=NH) NR<sup>3</sup> b· 2 、 -CS - 、-CR<sup>3</sup> b· (R<sup>3</sup> b<sup>3</sup>) - 、-C (=C R<sup>3</sup> b· (R<sup>3</sup> b<sup>3</sup>) ) - 、-C (=NR<sup>3</sup> b· ) - 、-CONR<sup>3</sup> b· 1 ( こで、R<sup>3</sup> b· およびR<sup>3</sup> b<sup>3</sup> はそれぞれ強立して、水薬原子、シアノ基、ヒド ロキシ基、アミノ基、C<sub>1 - 8</sub> アルキル基またはC<sub>1 - 8</sub> アルコキシ基を示 す。) などがさらに好ましく、なかでも、-CO一、-O一、-SO<sub>2</sub> -、-S O<sub>2</sub> NR<sup>3</sup> b· 1 、-CR<sup>3</sup> b· (R<sup>3</sup> b<sup>3</sup>) -、-CONR<sup>3</sup> b· 1 などが好 ましく、とりわけーSO<sub>2</sub> NR<sup>3</sup> b· -、-CONR<sup>3</sup> b· -、-CR<sup>3</sup> b·

s

Xで示される2値の基は、任意の位置(好ましくは炭素原子上)に置換基を有していてもよく、かかる関換基としては、例えば、低級(C, -。)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、ブチル、インブチル、モンチル、インプテル、インプリピル、オオペンチル、キャンチル、インアル、インプロピル、オイペンテル、ヘキンルなど)、低級(C, -,) シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロプチル、、シクロペンチル、シクロイナー、一般を(C, -,) アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級(C, -,) アルコキン、木酸基オキソなどが挙げられる。

15

15

式(16)で扱される化合物またはその塩のなかでも、式(116);

೫

ន

[式中、R・は木素原子、屋換されていてもよい炭化木索基または置換されていてもよいアシル基を示し、A環はさらに置換基を有していてもよいペンゼン環を示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1~4のスペーサーを示し、nは1~10の整数を示し、Rは木業原子または置換されていてもよい炭化木素基であっ

52

144

PCT/JP01/06899

て、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはA環またはA頭の置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。] で表される化合物またはその塩が好ましく用いられる。

- 式 (1b) および (11b) で教される化合物またはその塩は、例えば以下に 配載する合成法により製造することができる。また、特別平6-166676、 特別平11-310532、EP-A-487071、EP-A-560235。 WO98/46590、WO00/23437などに配積の方法またはそれに準 じた方法によっても製造できる。
- 式(1b)および(11b)で要される化合物およびその製造における各工程での化合物(原料化合物あるいは合成中間体)が遊離体の場合、常法に従って塩にすることができ、また塩を形成している場合、常法に従って遊躍体あるいは他の塩に変換することもできる。

2

(K³゚゚゚) ーなどが好ましく用いられる。

2

- また、式(1b)および(11b)で表される化合物および各原料化合物あるいは合成中間体は、光学異性体、立体異性体、位限異性体もしくは回転異性体、またけそれらの混合物であってもよく、これらも本発明の式(1b)および(1b)で表される化合物および原料化合物あるいは合成中間体に含まれる。例えば、化合物(1b)はラセミ体であってもよく、ラセミ体から分割された光学異性体であってもよい。また、これらは、自体公知の分離方法に従って、単雌、精製することができる。
- 光学異性体は自体公知の手段に準じて製造することができる。具体的には、光学活性な原料化合物あるいは合成中間体を用いるか、または、最格化合物のラセミ体を常批に従って光学分割することにより、光学異性体を製造することができる。光学分割法としては、自体公知の方法、例えば分別再結晶法、光学活性カラム法、ジアステレオマー法等を適用することができる。立体異性体、位置異性体

22

回転異性体も自体公知の方法を適用することより製造することができる。以下の各反応は溶媒を用いずに、または必要に応じて適当な溶媒を用いて行うことができる。 破溶媒としては反応を妨げない限り、一般に化学反応に用いることができるものであれば何れのものでも用いることができるものであれば何れのものでも用いることができ、例えば炭化水蒸系溶

2

以下の各工程で得られる化合物は、公知の手段、例えば線箱、液性変換、転路、溶媒抽出、分留、蒸留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等で単離、精製し、次の反応の原料として供されるが、単確あるいは精製することなく反応混合物のまま原料として用いてもよい。

ន

15

以下の説明において、「箱合反応」は必要に応じて塩基の存在下で行うことができる。核塩基としては、例えば以酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、炭酸カ水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム、水素化カリウム、おり、水素化カリウ、コウ化カリウム、あるいは4ージメチルアミノビリジン等の存在下に反応を促進させてもよい。

22

仏合物 (11p) のうち、-X-が-O-である化合物 (11pa) またはそ

25

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

の塩は、以下の反応式1-1により製造することができる。

146

反応式 1-1

$$(111ba) \qquad (11ba)$$

工程(a a) において、式 (IIIba) [式中、各記号は上記と同意義を示す]で接される化合物(以下、化合物(IIIba) と略称することもある)と式(IVba) [式中、Z'は脱離基を、その他の記号は上記と同意鏡を示す]で表される化合物(以下、化合物(IVba)と略称することもある)の縮合反応により、

ຜ

化合物 (IIba) を製造することができる。

2

2 ' で示される脱離基としては、倒えばへログン原子 (例えばクロル、プロム、 ヨード等)、 C<sub>1-s</sub> アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニル オキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、 C<sub>s-1</sub>。アリールスルホニルオキシ基 (例えばペンゼンスルホニルオキシ等)、 ートルエンスルホニルオキシ等) 等が用いられる。特に、例えばヘロゲン原子 (例えば、プロム、ヨード等) 等が用いられる。特に、例えばへロゲン原子

12

化合物 (IIIba) と化合物 (IVba) の縮合反応は、溶媒としては、例えばエタノール等のアルコール系溶媒、あるいはアセトニトリル等のニトリル系溶媒が好ましく用いられる。反応温度は、用いる溶媒の種類により異なるが、好ましくは約0つないし約120℃程度である。反応時間は、反応温度により異なるが、好ましくは約1時間ないし約24時間である。塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等が好きしく用いられる。酸塩基の使用量としては、化合物 (IVba) に対して、約1当量ないし約3当量が好ましい。さらに、必要に応じて化合物 (IVba) に対して触媒量のヨウ化化合物 (例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等)、あるいは4ージメチルアミノビリジン等の存ナトリウム、コウ化カリウム等)、あるいは4ージメチルアミノビリジン等の存

PCT/JP01/06899

47

在下に本反応を促進させてもよい。具体的には、例えばN, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。酸塩基の使用量としては、化合物 (Ivba) に対して、約1当量ないし約3当量が好ましい。

化合物 (IVba) は、それ自体公知の方法あるいはそれに準じた方法により製造することができる。

また、工程 (a B) の原料化合物 (IIIba) またはその塩は、例えば、WO00/23437に配歳の方法に準じて製造することができる。

化合物 (11b) のうち、-X-が-NR\*\*\*・一である化合物 (11bb)またはその塩は、以下の反応式2-1により製造することができる。

2

.工程 (ba) において、式 (IIIbb) [式中、各記号は上記と同意総を示す] で表される化合物 (以下、化合物 (IIIbb) と略称することもある) と化合物(INba) の緒合反応により、化合物 (IIbb) を製造することができる。

15

化合物 (IIIbb) と化合物 (Ivba) の縮合反応は、例えばN, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。核塩基の使用量としては、化合物 (Ivba) に対して、約1当量ないし約3当量が好ましい。

また、工程 (ba) の原料化合物 (IIIbb) またはその塩は、以下の反応式2~2により製造することができる。すなわち、

2

20

工程 (bp) :式 (vbb) [式中、各配号は上配と同意義を示す] で装される化合物 (以下、化合物 (vbb) と略称することもある) のニトロ化反応、

工程 (bc) :式 (VIbb) [式中、各記号は上記と同意幾を示す] で表される化合

25

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

物 (以下、化合物 (VIbb) と略称することもある)の遠元反応、および工程 (bd) :式 (VIIbb) [式中、各部号は上配と同意義を示す]で表される化合物 (以下、化合物 (VIIbb) と略称することもある)と式 (IXbb) [式中、各部号は上記と同意幾を示す]で表される化合物 (以下、化合物 (IXbb) と略称することもある)の箱合反応を、順次行うことにより、化合物 (IIIbb)を製造することができる。

**忘式2-2** 

S

工程 (bb) において化合物 (App) をニトロ化することにより、化合物 (AIpb)を製造することができる。

2

本反応は、適当なニトロ化試薬 (例えば、硝酸、硝酸一硫酸、ニトロニウムトリフルオロボレート等)を用いて、公知の方法 (例えば、ジンセジス (Synthesis), 217-238 (1977), ケミストリー オブ ザ ニトロ アンド ニトロソ グループス (Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups), p.1-48 wiley (1970) 等に記載の方法) あるいはそれに単じた方法で行うことができる。化合物 (Vbb) は、それ自体公知あるいはそれに単じた方法で行うことができる。化合物 (Vbb) は、それ自体公知あるいはそれに単じた方法でより製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 5 4, 5 5 7 4 (1989), テトラードロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 3 5, 30 2 3 (1977), ブリティン オブ ザ ケミカル ソサイティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 5 6, 2 3 0 0 (1983)、インディアン ジャーナル オブ ケミス

PCT/JP01/06899

67

トリー (Indian. J. Chem.), 2, 211 (1964)、インディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Indian. J. Chem.), 12, 247 (1974)、プレディン オブ ザ ケミカル ソサイエティー オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc., Jpn.), 43, 1824 (1970)、ケミカル ファマシューティカル ブレティン (Chem. Pharm. Bull.), 20, 1328 (1972)、ケミカル ファマシューティカル ブレティン イン (Chem. Pharm. Bull.), 27, 1982 (1979)、ヘルペギカ ヒミカ アクタイン (Chem. Pharm. Bull.), 46, 1992 (1979)、ヘルペギカ ヒミカ アクタイン (Chem. Asta) 46, 1992 (1979)、ヘルペギカ ヒミカ アクタイン (Chem. Asta)

9

thaim. Duli.) , 20, 1320 (1916) 、フェンル ノアマンューティガル フレアイン (Chom. Pharm. Bull.) , 27, 1982 (1979) 、ヘルペチカ ヒミカ アクタ (Helv. Chem. Acta) , 46, 1696 (1963) 、シンセシス (Synthesis) , 541 (1979) 、U.S. 3,682,962、U.S. 3,911,126 , Ger. Offen. 2,314,392、Ger. 1,545,805、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー (J. Chem. Soc.) , 1381(1949) , カナディアン ジャーナル オブ ケミストリー (Can. J. Chem.) , 42, 2904(1964), ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 28, 3058(1963), ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 28, 3058(1963), ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.) , 76, 3194(1954), 87, 1397(1965), 88, 4061(1966), 特開昭49-41539等に記載の方法あるいはそれに笛にた方法に従って製造することができる。

2

工程 (bc) において、化合物 (Albb) の選元反応により、化合物 (Allbb) : 以造することができる。

2

本反応は、適当な還元反応 (例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元反応、酸性溶媒中スズ等の金属をもちいた還元反応等)を用いて行うことができる。具体的には、公知の方法、例えば、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 5, 829-833 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), Coll. Vol. 1, 455 (1941)、ジャーナル オブ ジ アメリカンケミカル ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), 66, 1781 (1944) に配機された方法あるいはそれに単じた方法等で行うことができる。

8

工程 (bd) において、化合物 (NIDb) と、化合物 (IXbb) の縮合反応により、化合物 (IIIbb) を製造することができる。

83

化合物 (VIIbb) と化合物 (IXbb) の縮合反応は、例えば化合物 (IIIba) と化ら物 (INba) の箱合反応と同様に行うことができる。

さらに、化合物 (IIIbb) は、化合物 (WIIbb) を原料として用いて、例えば還

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

150

元アルキル化による方法 (例えば、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.), 87, 2767 (1965)、オーガニック シンセンス(Organic Synthesis), Coll. Vol. 4, 283-285 (1963) に記載の方法 等) またはマイケル付加反応による方法 (例えば、ヘルペチカ ヒミカ アクタ(Helv. Chom. Acta), 43, 1898 (1960)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chom.), 39, 2044 (1974)、シンセシス(Synthesis), 5, 376 (1981) に記載の方法等) あるいはそれらに準じた方法等によっても製造することができる。

s

化合物 (IIb) のうち、--X-が-NR3・・CO-である化合物 (IIbc) またはその塩は、以下の反応式3により製造することができる。

反応共3

2

工程 (ca) において、化合物 (IIIbb) と式 (IVbc) [式中、2<sup>2</sup> は脱離基を、その他の配号は上配と同意義を示す]で装される化合物 (以下、化合物 (IVbc)と略称することもある)のアミド化反応により、化合物 (IIbc)を製造すること

2

Z°で示される脱離基としては、例えばハロゲン原子(例えばクロル、プロム、 ヨード)、C<sub>1-</sub>。アルキルオキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、ペンジル オキシ)、C<sub>8-1</sub>。アリールオキシ基(例えばフェノキシ、pーニトロフェノ キシ)、ヒドロキシル基等が用いられる。特に、例えばハロゲン原子(例えば、 クロル等)、ヒドロキシル基等が好ましく用いられる。

8

化合物 (IIIbb) と化合物 (IVbc) のアミド化反応は、適当な縮合剤や塩基を用いても行うことができる。例えば、2°がヒドロキシル基の場合、適当な縮合剤、例えばペプチド化学の分野で一般的に用いられる縮合剤、特に、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1ーエチルー3 - (3ージメチルアミノブロビル) カル

ボジイミド等のカルボジイミド類、ジフェニルホスホリルアジド、シアノホスホン酸ジエチル等のホスホン酸類、1-1'-カルボニルピス-1H-イミダゾール等のホスゲン等価体等を用いて、本アミド化反応を行うことができる。設格合剤の使用量は、化合物 (IIIbb) 1ミリモルに対して通常約1当量ないし約5当最、好ましくは約1当量ないし約1.5当量である。

2

また、例えば、22 がハロゲン原子の場合、適当な塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等を用いて、反応を行うのが好ましい。 核塩基の使用量は、化合物 (IIIbb) に対して通常約1当量ないし約10当量、好ましくは約13当量ないし約2当量である。

2

$$-N \longrightarrow A \longrightarrow SH + Z^{1} - (GH)_{n} - Y \xrightarrow{(da)} R^{1} - N \longrightarrow X^{d} - (GH)_{n} - Y \longrightarrow (111bd)$$

$$(111bd)$$

工程(da)において、化合物(IIIbd)と化合物(IVba)の箱合反応を行い、必要に応じて、引き続き酸化反応を行うことによって、化合物(IIbd)を製造することができる。 [式中、X ª はーS-、-SO-または-SO₂-を、その他の配号は上記と同倉銭を示す]

12

化合物 (IIIbd) と化合物 (Ivba) の箱合反応は、例えばN, Nージメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として、例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の存在下に行うことができる。酸塩基の使用量としては、化合物 (Ivba) に対して、約1当量ないし約3当量が好ましい。

೪

 $X^4$  がーSーである化合物 (IIbd) は、必要に応じて酸化反応を行うことによって、 $X^4$  がーSO-またはーSO $_2$ ーである化合物 (IIbd) に導くこともでき

25

WO 02/14513

PCT/JP01/0GR99

152

工程 (de) の原料化合物 (IIIbd) またはその塩は、以下の反応式4-2により製造することができる。すなわち、

2

工程(db):化合物(Vbb)のクロコスルホニル化反応、および 工程(dc):式(VIbd) [式中、各配号は上配と同意義を示す。] で数される化 合物(以下、化合物(VIbd)と略称することもある)の還元反応によって、化合 物(IIIbd)を製造することができる。

反応式4-2

2

工程 (db) において、化合物 (Mb) をクロロスルホニル化することで化合物(VIbd) を製造することができる。

ಜ

本クロコスルホニル化反応の試験としては、例えばクロコスルホン酸、スルフリルクロリド、二酸化硫質-塩化銅等を用いることができる。特にクロコスルホン酸等が好ましい。 抜クロコスルホニル化試験の使用量としては、約1当量ないし大過剰量である。 本反応は、無溶媒でも溶媒を用いても行うことができる。 溶媒を用いて行う場合に用いる溶媒としては、例えばジクロコメタン、1,2ージクロロエタン、二硫化炭紫等が好ましい。無溶媒での反応が特に好ましい。反応温度としては、約-20℃ないし約100℃が好ましい。

また、クロロスルホニル基は、反応可能な位置のいずれにも導入されるが、例

PCT/JP01/06899

23

えば、A頭が無置換の場合、7位が主にクロロスルホニル化される。しかし、6位がクロロスルホニル化された化合物も生成、分離することができる。

工程(de)において、化合物(Albd)を還元することで化合物(IIIbd)を製造することができる。

本還元反応は、適当な還元条件、例えば並鉛一酢酸、スズー塩酸等金属と酸の組み合わせ、適移金属触媒を用いた接触還元反応、あるいは水素化リチウムアルミニウム等金属水素化物等により行うことができる。特に好ましくは、亜鉛一酢酸を用いた還元反応である。

化合物 (IIb) のうち、 $-X-M-SO_2$  N  $R^2$   $^{\circ}$  - 一である化合物 (IIbe) またはその塩は、以下の反応式 5 により製造することができる。

反応共の

2

$$R^{-} M = M + R^{33} + R^{34} + R^{34$$

工程 (ea) において、化合物 (Vibd) と式 (IVbe) [式中、各記号は上記と同意議を示す] で接される化合物 (以下、化合物 (IVbe) と略称することもある)の縮合反応によって、化合物 (IIbe) を製造することができる。

12

化合物 (VIbd) と化合物 (Ivbe) の箱合反応は、例えば化合物 (IIIbb) と化合物 (Ivbc) のアミド化反応と同様に行うことができる。

化合物(IVbo)またはその塩は、それ自体公知の方法あるいはそれに増じた方法により製造することができる。例えば、ジャーナル オブ ジ メディシナルケミストリー (J. Med. Chem.), 33, 1880(1990)等に記載またはそれに増じた方法により製造することができる。

ន

化合物 (IIb) のうち、-×-が-SO。NHCONR。・・・・ 一である化合物(IIbf) またはその塩は、以下の反応式6により製造することができる。

反応式6

25

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

154

工程(fa)において、化合物(VIbd)に、アルカリ金属イソシアン酸塩(MOCN;ここでMはアルカリ金属を示す)を作用させた後、化合物(IVbe)を反応させることによって、化合物(IIbf)を製造することができる。本反応は、例えば欧州特許(EP-759431)、特開平7-118267等に記載またはそれに準じた方法で製造することができる。

ß

化合物 (VIbd) とアルカリ金属インシアン酸塩の反応は、必要に応じて塩基の存在下で行われる。用いられる塩基としては、特にピリジン、トリエチルアミン等が好ましい。酸塩基の使用量は、化合物 (VIbd) に対して、約1当量ないし約5当量が好ましい。反応溶媒としては、特にアセトニトリル等が好ましく用いられる。アルカリ金属としては、例えば、カリウム等が好ましく用いられる。

2

化合物 (IIb) のうち、-X-が-SO,NHC (=NH)NR<sup>3 b・</sup>-である化合物 (IIbg) またはその塩は、以下の反応式7により製造することができる。

12

工程 (ga) において、化合物 (VIbd) と式 (IVbg) [式中、各配号は上記と同意幾を示す] で装される化合物 (以下、化合物 (IVbg) と略称することもある)の箱合反応によって、化合物 (IDg) を毀造することができる。

化合物 (VIbd) と化合物 (IVbg) の縮合反応は、例えば化合物 (IIIbb) と化合物 (IVbc) のアミド化反応と同様に行うことができる。

ನ

化合物 (IVhg) は、化合物 (IVbe) を用いて、自体公知またはそれに即じた方

ミストリー (J. Org. Chem.) 13, 924(1948)に配載の方法等) 、シアナミドを作 用させる方法(例えば、ヘルペチカ ヒミカ アクタ(Helv. Chem. Acta),29, ル)-2-メチル-2-チオプソイドウレア(1,3-Bis(tert-butoxycarbony])-2-法により、製造することができる。例えば、化合物 (Ivbe) にSーメチルイソチ オウレアを作用させる方法(例えば、ジャーナル オブ ジ オーガニック ケ methy1-2-thiopscudourea) を作用させる方法 (例えば、テトラへドロン レタ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.) , 52, 1700-1703 (1987)に記録 324 (1946) に記載の方法等)、および1, 3ービス(tープトキシカルボニ ーズ (Tetrahedron Lett.) , 33, 6541-6542 (1992)、ジャーナル オブ の方法等)等によって化合物 (IVbg) を製造することができる。

2

2

化合物 (IIb) のうち、-X-が-CR³\*\* (R³\*\*) -である化合物 (IIbh) またはその塩は,以下の反応式8により製造することができる。

2

12

築と反応させることにより、カルポニル基を変換して、化合物(IIbh)を製造す で表される化合物(以下、化合物(IIIbh)と略称することもある)を適当な試 工程(ha)において、式(IIIbh) [式中、各配号は上記と同意義を示す。] ることができる。

15

トリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等の還元剤、例えば カルボニル基の変換反応に使用される試薬としては、例えば、水紫化ホウ素ナ アルキルリチウム、アルキルマグネシウムハライド等の有機金属試築、その他、 例えばシアン化水素等の水核反応剤等が用いられる。

ន

ば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリエチルシラン等 具体的には、カルボニル基の一CH(OH)ーやーCH。一への変換は、例え の還元剤を用いて、適当な還元条件下(例えば、トリエチルシラン-トリフルオ

52

WO 02/14513

156

PCT/JP01/06899

ロ酢酸、水紫化リチウムアルミニウムー塩化アルミニウム、亜鉛ー塩酸等の組み 合わせ等)、行うことができる。

333 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. (1956)、ケミカル ソサイエティー レビューズ (Chem. Soc. Rev.), 5, 23 ンゲバンテ ヘミー(Angew. Chem.), 71, 726 (1956)、シンセシス(Synthesis), ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) , 108, 3385 (1986)等に記載あるいはそれ 本反応は、例えば、リダクション ウィズ コンプレックス メタル ヒドリ 1カン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 91, 2967 (1969)、ジ (1964)、オーガニック リアクションズ(Org. Reactions), 1, 155 (1942)、ア Interscience, New York 1976)、シンセシス(Synthesis), 633 (1974)、ジャーナル オブ ジ アメ (eactions), 4, 378 (1948)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル Chem. Soc.), 80, 2896 (1958)、オーガニック リアクションズ(Org. ャーナル オブ オーガニック ケミストリー(J. Org. Chem.), 29, 121 ドズ (Reduction with Complex Metal Hydrides) に準じた方法等で行うことができる。

2

ウムハライド等の有機金属試薬を用いて、例えばグリニャール リアクションズ アルキル基を示す。)への変換は、例えばアルキルリチウム、アルキルマグネシ また、カルボニル基の-CR3 \* \* (OH) - (ここでR3 \* \* は、C<sub>1 - \*</sub> Substances), Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1954, pp. 138-528、オ York, 1988, pp. 67-75等に記載あるいはそれに單じた方法等で行うことができ オプ ノンメタリック サプスタンセズ(Grignard Reactions of Nonmetallic ルガノリチウム メソッズ(Organolithium Methods), Academic Press: New

ន

Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 879-381等に配載あるいはそれに準じた方法等で、カルボニル基の変換を行うことが また、その他に、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced

32

化合物(IIIbh)は、自体公知あるいはそれに準じた方法、例えば特開平5-1.401.49、特開平6-206875、ジャーナル オブ メディシナル

WO 112/14513

PCT/JP01/06899

157

ミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994)等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。

化合物 (IIb) のうち、-X-が-C(=CR"、・(R"、))-である化合物 (IIbi) またはその塩は,以下の反応式9により製造することができる。 同応式 a

ß

工程 (ia) において、化合物 (IIIbh) を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル塩を変換して、化合物 (IIbi) を製造することができる。

カルボニル基の変換反応としては、例えば、ウイティッと (Wittig)反応、ホーナーーワメワースーエモンズ(Horner-Wedsworth-Emmons) 反応、ピーターソン(Peterson)オレフィン化反応、クネーベナーゲル(Knoevenage1)反応等が挙げられ、財業としてはそれら反応に用いられる一般的な財票が用いられる。

2

本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiloy-Intorscience: New York, 1992, pp. 879-981、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol.5, 751 (1973)、オーガニック シンセシス (Organic Synthesis), coll. vol.6, 509 (1973)、シンセシス (Synthesis), 384 (1984)、オーガニック リアクションズ (Org. Reactions), 15, 204 (1967)等に記載あるいはそれに類じた方法等で行うことができる。

12

化合物 (IIb) のうち、-X-が-C (=NR"・・)-である化合物 (IIbj) またはその塩は、以下の反応式10により製造することができる。反応式10

20

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

158

(111bh)

工程(ja)において、化合物(IIIbh)を適当な軟類と反応させることにより、カルボニル基を変換して、化合物(IIbj)を製造することができる。

カルボニル基の変換反応に用いられる乾潔としては、例えば、置換されていて もよいヒドラジンや置換されていてもよいヒドロキシルアミン等が挙げられる。 該匯換基としては、C<sub>1-8</sub>アルキル基等が用いられる。

ro

本反応は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 901-907、オーガニック ファンクショナル グループ ブレバレーションズ (Organic Functional Group Preparations), vol. III, Academic(1983)、ロッド ケミストリー オブ カーボン カンパウンドズ (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), vol.1, part C, Elsevier Publishing co. (1965) 毎に記載あるいはそれに増じた方法等で行うことができる。

2

化合物 (IIb) のうち、-X-が-CS-である化合物 (IIbk) またはその塩は、以下の反応式11により製造することができる。 反応式11

12

$$R^{1}-N$$

$$(GH)_{n}-Y$$

$$(GH)_{n}-Y$$

$$(GH)_{n}-Y$$

$$(GH)_{n}-Y$$

$$(GH)_{n}-Y$$

$$(GH)_{n}-Y$$

工程(ka)において、化合物(IIIbh)を適当な試薬と反応させることにより、カルボニル基をチオカルボニル基に変換して、(IIbk)を製造することができる。カルボニル基のチオカルボニル基への変換に用いられる試薬としては、例えば、

ローソン(Lawesson)試薬、五硫化ニリン、硫化木素-塩酸等の-殷的な硫化試薬

(1984)、ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) 68, 769 (1946)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことが 本反応は、シンセシス(Synthesis), 7, 643 (1991)、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.) , 106, 934

化合物 (IIb) のうち、-X-が-CONR<sup>3 b •</sup> -である化合物 (IIbm) ま たはその塩は、以下の反応式12―1により製造することができる。

2

2

化合物 (IIIbm) と化合物 (Ivbe) の反応は、例えば化合物 (IIIbb) と化合物 工程 (ma) において、式 (IIIbm) [式中、各記号は上記と同意義を示す] で 妻される化合物 (以下、化合物 (IIIbm) と略称することもある) と化合物 (IVbe) の縮合反応によって、化合物 (IIbm) を製造することができる。 [Ivbc] のアミド化反応と同様に行うことができる。

12

れる化合物 (以下、化合物 (VIbm) と略称することもある)の段化反応および必 **徴することができる。すなわち、工程(mb):化合物(Vbb)のアセチル化反応、** および工程 (mc) :式 (VIbm) [式中、各配号は上記と同意競を示す。] で表さ また、工程 (ma) の原料化合物 (IIIbm) は、以下の反応式12-2により製 夏に応じた官能基変換を、順次行うことにより、化合物 (IIIbm) を製造するこ

ន

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

工程 (mb) において、化合物 (Vbb) をアセチル化することにより、化合物 (VIbm) を製造することができる。

ß

- 本反応は、一般的なフリーデルークラフツ (Friedel-Crafts) 反応の条件によっ **て行うことができる。アセチル化の試薬としては、塩化アセチルや無水酢酸等が 渇いられる。具体的には、例えば特開平5-140149、特開平6-2068** 75、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 37, 2292 (1994) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で製造することができる。
  - **あるいは適当な塩基 (例えば、水酸化ナトリウム等) の共存下でのハロゲン単体** (例えば、臭素、ヨウ素等) 等が挙げられる。本反応は具体的には、例えばオー ガニック シンセシス(Org. Synthesis), Coll. Vol. 2, 428 (1943)、ジャーナ 本反応に用いられる酸化剤としては、例えば、次亜塩素酸塩、次亜臭素酸塩、 [IIIbm] 、特に2~がヒドロキシル基である化合物を製造することができる。 ル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサイエディー(J. Am. Chem. Soc.), 66,894 (1944)等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。 工程 (mc) において、化合物 (VIbm) を酸化することにより、化合物

12

ロム、ヨード)、C, - 。アルギルオキシ菇(例えば、メトキシ、エトキシ、ベ キシル基を官能基変換することにより、2~がハロゲン原子(例えばクロル、ブ ンジルオキシ鋂) 、またはC<sub>o-1</sub> o Tリールオキシ基 (例えばフェノキシ、p また、必要に応じて、2~がヒドロキシル基である化合物 (IIIbm) のヒドロ -ニトロフェノキシ等)である化合物 (IIIbm) に変換することができる。

ಣ

(Advanced Organic Chemistry), 5th ed. Wiley-Interscience: New York, 1992, pp. 393-396, 437-438、コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメー ンヨンズ (Comprehensive Organic Transformations), VCH Publishers Inc. 官能基変換の方法は、例えば、アドバンスト オーガニック ケミストリー (1989) 等に記載あるいはそれに準じた方法等で行うことができる。

PCT/JP01/06899

61

このようにして得られる化合物(11b)は、公知の分離楮製手段、例えば適格、竣圧液箱、溶集加出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単維精製することができる。

また、本発明のスクリーニング弦またはスクリーニングキットで得られるGPR14 (SENR) アンタゴニストとして有用な化合物としては、例えば式 (1

~

S

$$R^{2o} \stackrel{\text{loc}}{=} R^{3o} \stackrel{\text{loc}}{=} R^{1o} \stackrel{\text{loc}}{=} R^{1$$

[式中、R'。は水素原子または電換されていてもよい炭化水素基を示し、X。は直鎖部分を構成する原子の数が1~12のスペーサーを示し、R'。およびX。は結合して環を形成していてもよく、A。は置換されていてもよいアミノ基または電換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R'a。は置換されていてもよい浸化水菜基または電換されていてもよいアミノ基を示し、R'a。は置換されていてもよいがしたよい炭化水素基を示し、B。原およびC。環はそれぞれさらに置換されていてもよいペンゼン環を示す」で表される化合物またはその塩も挙げられる。

2

9

上記式 (1c) 中、B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」とは、式 (1c) において明示された置換基以外の置換基をさらに有していてもよいペンゼン環であることを示し、かかる置換基 (式 (1c) において明示された置換基以外の置換基)としては、例えば、置換されていてもよい復称環基、ニトロ基、ハログン原子、置換されていてもよいアミノ基、式 R°・-Y°- で装される基 (式中、Y°は酸素原子または酸化されていてもよい硫的原子 (例えば、S, S(O), S(O)。など)を、R° は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複類環基を示す)、シアノ基、置換されていてもよいアシル基、エステル化また

೪

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

はアミド化されていてもよいカルボキシル基などが用いられる。

B。またはC。で示される「さらに匿換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい匿換基としての「匿換されていてもよい炭化水素基」およびR。 で示される「躍換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル (倒えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、プチル、インプチル、80cープチル、tortープチル、ペンチル、インベンチル、ジ

インブチル、soc-ブチル、tort-ブチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC,-・。アルキル、好ましくは低級(C,-。)アルキルなどが挙げられる);

2

(2)シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC。- 。シクロアルキルなどが挙げられる);また、膝シクロアルキルは、ペンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン(例、

など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく;さらに、抜シクロアルキルは、炭素数1~2の直銀状の原子鍛を介して架橋し、ピシクロ [2. 2. 2] オクチル、ピシクロ [3. 2. 1] オクチル、ピシクロ [3. 2. 1] オクチル、ピシクロ [3. 2. 2] ノニルなど(好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鍛を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ピシクの原子破を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ピシク

15

ロ [2.2.1] ヘブチルなど)の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい;い;(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2ーペンテニ

ន

- 。) アルケニルなどが挙げられる) ;

22

ル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C。

(4)シクロアルケニル(例えば、2ーシクロベンテニル、2ーシクロヘキセニル、2ーシクロベンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメテルなど炭素数3~8のシクロアルケニルなどが挙げられる);

(5)アルキニル(例えば、エチニル、1ープロピニル、2ープロピニル、1ープチニル、2ーペンチニル、3ーヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、

PCT/JP01/06899

好ましくは低級 (C<sub>2</sub> - 。) アルキニルなどが挙げられる)

(6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどのC。- , , アリール、好ま しくはC。」」。アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる);

ルキル、好ましくは、フェニルーC, - , アルキル (例、ペンジル、フェネチル (7) アラルキル (例えば、1~3個のC。- , , アリールを有するC, - 。 ア メチル、エチルなどのC, \_ 。 アルキルがさらに好ましく、とりわけ、メチルが など)などが挙げられる);などが挙げられ、なかでも、アルキルが好ましく、 好ましく用いられる。

LO.

O-CH₂ -CH₂ -O-など)、ホルミル、C₂ - 、アルカノイル(例、アセ チル、プロピオニルなど)、C, - , アルキルスルホニル (例、メタンスルホニ エタンスルホニルなど)、C<sub>1-</sub> アルキルスルフィニル (例、メタンスル リジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員 **゙゚゚゚゚゚゙ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC₁ - ゚ アルコキシで置** 、アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオ ロエトキシなど)、C<sub>1 - 4</sub> アルキレンジオキシ (例、-O-CH<sub>2</sub> -O-、-フィニル、エタンスルフィニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1 水酸盐、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C, \_ , アルキルチ 、 閏換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC, - 。 アルキル アミノ、ジC, - , アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペ C3 - 1 3/107 ルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル蟇(例、カル ボキシル、C, \_ , アルコキシーカルボニル、低級 (C, \_ , 。) アラルキルオ 煥されていてもよいC, - , アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチ キシーカルボニル、カルベモイル、モノC, - , アルキルカルバモイル、ジC, ルなど)、ハロゲン原子またはC, - 4 アルコキシで置換されていてもよいC, ハロゲン(例、フッ繋,塩繋、臭菘、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、オキソ、 **抜炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、** の環状アミノなど)、フェニルー低級(C, - , ) アルキル、 3個が好ましい。

೫

20

B・またはC。で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

164

は1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2側) 含む5~8員の芳香肤複案環、 **抱和または不飽和の非芳香族複案環 (脂肪族複素環) 等から水素原子 1 個を除い** るベンゼン頃が有していてもよい団換基としての「雷換されていてもよい複葉環 基」およびR®。で示される「置換されていてもよい複殊環基」における「複素 環基」としては、例えば、酸素原子、硫黄原子および窒紮原子等から選ばれたへ テロ原子1ないし3種 (好ましくは1ないし2種) を少なくとも1個 (好ましく

て形成される基などが挙げられる。

2

2

15

മ

アリジン、アリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)などが挙げられ、 ここで「芳香族複葉環」としては、5~8員(好ましくは5~6員)の芳香族 **単環式複紮環 (例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキ** サソール、チアソール、インチアソール、イミダソール、ピラソール、1,2,3 ル、1,2,3ーチアジアソール、1,2,4ーチアジアソール、1,3,4ーチアジ 「非芳香族複葉環」としては、例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テト 12ドロチオフェン、チオラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリン、イミ **ダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、オキサジン、オキサジ** テトラヒドロピラン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チェピン、アゼピンな どの5~8員(好ましくは5~6員)の飽和または不飽和の単環式非芳香族複索 環(脂肪族複素環)など、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一部または全 -オキサジアゾール、1,2,4ーオキサジアゾール、1,3,4ーオキサジアゾー アジン、チアジン、チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、 アゾール、1,2,3ートリアゾール、1,2,4ートリアゾール、テトラゾール、 町の二重結合が飽和した5~8員の非労沓族複案環などが挙げられる。

2

におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい くは5~6員)の飽和又は不飽和の脂燉式炭化水蒸;ベンゼンなどの6員の芳香 複案環基」およびR。 で示される「置換されていてもよい複素環基」における |複素原基| としては、上記した単環式複素環(単環式芳香族複素原および単環 C。- 。シクロアルケン、C。- 。シクロアルカジエンなどの5~8 員(好まし (非芳香族複素環)および5~8員の環状炭化水素(C。。。シクロアルカン、 また、B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン瞑」

25

Elsri/za om

PCT/JPIII/06895

形成する榕合環から水素原子1個を除いて形成される基などであってもよく、こ れらの榕合環は飽和の榕合環、部分的に不飽和結合を有する縮合環、芳香縮合環 **抜炭化水素;など)から選ばれる2~3個(好ましくは、2個)の環が縮合して** の何れたもったもよい。

2

s

しくは、1個の複素限と1個の芳香族複素環、さらに好ましくは、同一または異 なった 2 個の芳香族複素環)が箱合した環; 1 個の複素環と 1 個の同素環(好ま かかる縮合環の好ましい例としては、同一または異なった2個の複葉環(好ま しくは、1個の複素限と1個のペンゼン環、さらに好ましくは、1個の芳香抜複 **森隈と1個のベンゼン県)が紹合した環;などが挙げられ、このような紹合環の** 具体倒としては、倒えば、インドーグ、ペンンサオフェン、ペンンファン、ベン ズイミダゾール、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノ リンなどが挙げられる。

20

2

るペンゼン環が有していてもよい世換基としての「置換されていてもよい複素環 基」およびR° ° で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素 **原基」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記した** ベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素 B。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」における B。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン娘」におけ 基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

2

るヘンゼン環が有していてもよい置換基としての「ハロゲン原子」の例としては、 B。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン展」におけ フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

8

ន

果」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていても よい苡化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい複素収基」(上記 るペンゼン原が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ と同様なものが挙げられるが、なかでも、「置換されていてもよい炭化水業基」 B。またはC。で示される「さらに関係されていてもよいベンゼン環」におけ 基」としては、後に記載するA°で示される「匫換されていてもよいアミノ基」 (上記したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン

25

22

WO 02/14513

166

PCT/JP01/06899

るベンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル **馬」と同様な基など)から選ばれる電換基を1~2個有していてもよいアミノ基** が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアルキル(例えば、ハロゲン(例、 もよいチオール基 (例、チオール、C, - , アルキルチオなど)、 置換されてい てもよいアミノ茲 (例、アミノ、モノC, - , アルキルアミノ、ジC, - , アル エニルー低級(C, - 1)アルキル、C。- , シクロアルキル、エステル化また コキシカルボニル、低級(C, - , 。)アラルキルオキシーカルボニル、カルバ など)、ホルミル、C<sub>2 - 1</sub> アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 けるペンゼン環が有していてもよい電換基としての「置換されていてもよい複素 塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていて キルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チ オモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、 フ はアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C<sub>1-1</sub>アル モイル、モノC, - 4 アルキルカルバモイル、ジC, - 4 アルキルカルバモイル , アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、ユチルなど) 、ハロゲン原子ま たはC, - , アルコキシで置換されていてもよいC, - , アルコキシ(例、メト キシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 C , -アルキレンジオキツ (例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-O-C. - ^ アルギルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル など)などから選ばれる置換基1~3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エ チル、プロピル、イソプロピル、プチル、イソプチル、80cープチル、tor **にしがサア、ペンチル、インペンチア、ネオペンチラ、ヘキシラ、ヘンチラ、オ 乗基」と同様な基など)および「世換されていてもよいアシル茲」(後に記載す** など)、ハロゲン原子またはC. - , アルコキシで置換されていてもよいC. -C. - 4 アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」にお るD。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけ クチル、ノニル、デシルなどのC. - , 。 アルキル、 好ましくは 版数(C. , -

19

,)アルキルなど〕を1~2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

PCT/JP01/06899

29

また、B・またはC・で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」 におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい アミノ基」は、アミノ基の置換基同土が結合して、環状アミノ基(例えば、テト ラヒドロビロール、ビペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピ ロール、イミダゾールなどの5~6 員環の環構成窒素原子から水素原子1 個を除 いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していて もよい。 &環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、 ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、 チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル(例、トリフルオロメテル、メチル、エテルなど)、ハロゲン化されて いてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、プトキ シ、トリフルオロメトキシ、トリフルゴロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-4</sub> アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニ ル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の 数としては、1~3個が好ましい。

2

B・またはC・で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアシル基」としては、水素、「置換されていてもよい炭化水素基」(上記したB・またはC・で示される「さらに置換されていてもよい炭化水素基」(上記したB・またはC・で示される「さらに置換されていてもよい、複素環基」(上記したB・またはC・で示される「さらに置換されていてもよい、複素環基」(上記したB・またはC・で示される「さらに置換されていてもよい、複数環基」と同様な基なていてもよい、置換さしての「塵換されていてもよい複素環基」と同様な基なといなどがカルボニル基またはスルホニル基と結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

೫

5

ಜ

(1) 大縣、

22

(2) 個換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、secーブチル、tertーブチル、ペンチル、イソベンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デ

WO 02/14513

168

PCT/JP01/06899

シルなどのC, - , 。アルキル、好ましくは低級(C, - 。)アルキルなどが挙げられる);

(3) 置後されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペナシル、シクロヘブチルなどのC。- , シクロアルキルなどが挙げられる) ;

9

- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭蒸数<math>2-10のアルケニル、好ましくは低級( $C_{3-8}$ ) アルケニルなどが挙げられる):
- (5) 屋換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロヘキセニル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);

2

12

キル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5~6 員の単環の芳香族基が有していてもよい個換茎としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、置換されていてもよいチオール基(例、チェール、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロビロール、ピペラジン、ピペリジン、モルボリン、チオモルボリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミドピされていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバキイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、ジC<sub>1-4</sub>アルキル

WO #2/14513

PCT/JP01/06899

691

カルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 4 アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub> - 4 アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1</sub> - 4 アルコキシ・(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub> - 4 アルカノイル(例、アセチル、プロピオ=ルなど)、C<sub>1</sub> - 4 アルキルスルホール(例、メタンスルホニル、エタンスルホールなど)、C<sub>1</sub> - 4 アルキルスルフィニル(例、メタンスルカニル、エタンスルコールなど)、などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

മ

ស

B°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいペンセン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいなルボキシル基」としては、水森、「置換されていてもよい炭化水森基」(上記したB°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)などがカルボニルオキシ基に結合したものなどが挙げられるが、好適な例として、

10

(1) 大钱、

2

(2) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、ユチル、ブロビル、インプロビル、ブチル、インブチル、socーブチル、tortーブチル、ペンチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC,-,0 アルキル、好ましくは低級(C,-。)アルキルなどが挙げられる);

8

- . (3) 関換されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC。- , シクロアルキルなどが挙げられる) ;
- (4) 置換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、2ーペンテニル、3ーヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 (Cュ-。) アルケニルなどが挙げられる);

22

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロペキセニル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーシクロペキセニルメ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

170

チルなど炭素数3~1のシクロアルケニルなどが挙げられる);

(6) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど) などがカルボニルオキシ基に結合したもの、より好ましくはカルボキシル、低級 (C<sub>1-a</sub>) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、ナフトキシカルボニル、フェボキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナントキシカルボニル、プロボキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナントキシカルボニル、プロボキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナントキシカルボニル、(3) 電換されていてもよいシクロアルキル、(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 電換されていてもよいシクロアルケニル、およびいてもよいアルケニル、(5) 電換されていてもよいアンリールが有していてもよいシワノ、木砂缶、直接されていてもよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1-a</sub>アルキルチオなど)、電換されていてもよいチオール基 (例、アミノ、モノC<sub>1-a</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-a</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-a</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-a</sub>アルキルアミノ、デルオシン、モルカリン、チオモルカリン、ピロール、ビベラジン、ビベリジン、モルホリン、チオモルカリン、ピロール、イミダソールなどの5〜6 貝の原状アミノホリン、チオモルカリン、ピロール、イミダソールなどの5〜6 貝の原状アミノ

2

2

など)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル描 (例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、カルバキイル、モノC<sub>1-4</sub> アルキャンル、ボーイルなど)、ハロゲン原子または C<sub>1-4</sub> アルコキシで配換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子または C<sub>1-4</sub> アルキル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub> アルキシ、ドリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-4</sub> アルカノイル (例、アセテル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub> アルキルスルボニル (例、メダンスルホニル、エダンスルホニルなど)、C<sub>1-4</sub> アルキルスルコール (例、メダンスルフィニル、エダンスルフィニルとり)、C<sub>1-4</sub> アルキルスローに、例、メダ

20

B。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「アミド化されていてもよいオルボキシル基」としては、

しては、1~3個が好ましい。

22

(1) 水酸基;

PCT/JP01/06899

171

「さらに固換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していても よい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様なものなど);な (2)「団換されていてもよいアミノ基」(上配したB・またはC・で示される) どがカルボニル基と結合したものなどが挙げられる。

S

O:CH2 — CH2 — など)、低級(C, \_ 。)アルキレンジオキシ(例、—O コレン (宮、一CH2 — CH= CH-、 — CH2 — CH= CH-、 — C が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合し て、例えば、低級(C, - 。)アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレン など)、低級(C, - 。)アルキレンポキシ(例、-CH。-O-CH。-、--CH, -O-、-O-CH, -CH, -O-など)、 気後 (C, - 。) アルケ C・セポされる「さらに個換されていてもよいヘンゼン環」におけるペンゼン環 同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、B・または るペンゼン蝦が有していてもよい置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個) H<sub>2</sub> - CH=CH-CH<sub>2</sub> - など)、低极(C<sub>4-6</sub>)アルカジエニレン(例、 B。またはC。で示される「さらに固換されていてもよいベンゼン蝦」におけ -CH=CH-CH=CH-など)などを形成していてもよい。

2

基または個換されていてもよい複素環基を示す)などが好ましく、個換されてい てもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素原基、ハロゲン原子、置換され 子または酸化されていてもよい硫黄原子を、R° ・は置換されていてもよい炭化 **紫基、屋換されていてもよい複素環基、ニトロ基、ハロゲン原子、屋換されてい** 水器基または歴換されていてもよい複案環基を示す)などがさらに好ましく、と るベンゼン環が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい炭化水 たは酸化されていてもよい硫黄原子を、R®。 は置換されていてもよい炭化水紫 てもよいアミノ拈、式 R。。- V。- で衰される甚(式中、Y・は酸素原子ま ていてもよいアミノ基、式 R。。-Y。- で要される基(式巾、Y。は酸素原 B。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけ りわけ、低級(C, - 4)アルキル、ハロゲン原子などが好ましい。

23

25

は、それぞれ明示された置換基以外の置換基を有していないベンゼン環が好まし B。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」として

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

172

上記式 (I c) 中、R' °、R' ° およびR' ° で示される「関換されていて 5よい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、

インプチル、secーブチル、tertープチル、ペンチル、イソペンチル、ネ すペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC, - i o (1) アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、

2

- (2) シクロアルキル (倒えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチ r ルキル、好ましくは低級 (C, -。) アルキルなどが挙げられる)
- ル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC。- 。シクロアルキルなどが挙げ られる);また、抜シクロアルキルは、ベンゼン環と協合し、インダン(例、イ など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく;さらに、抜シクロア ルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架偽し、ビシクロ[2.2. テトラヒドロナフタレンー5ーイル、テトラヒドロナフタレンー6ーイルなど) ンダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、

2

1] ヘプチル、ピシクロ [2. 2. 2] オクチル、ピシクロ [3. 2. 1] オク チル、ピシクロ [3.2.2] ノニルなど(好ましくは、炭깛数1~2の直鎖状 の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ピシク ロ [2.2.1] ヘブチルなど)の架橋環式炭化水紫残基を形成していてもよ

15

12

(3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2ーペンテニ ル、3-~キセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub> 。)アルケニルなどが挙げられる)

೫

(4) シクロアルケニル (例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロヘキセニ v、2ーシクロペンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメチルなど炭素数3~ 8のシクロアルケニルなどが挙げられる)

- ブチニル、2ーペンチニル、3ーヘキシニルなどの炭素数2~100アルキニル、 (5) アルキニル (例えば、エチニル、1ープロピニル、2ープロピニル、1ー βましくは低級 (C₂ - ゚) アルキニルなどが挙げられる)
- (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどのC。- , 。アリール、好ま

PCT/JP01/06899

173

しくはC。・・。アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる):

(1) アラルキル (例えば、1~3個のC。- 1,7リールを有するC, - 。 7ルキル、好ましくは、フェニルーC, - 4 アルキル (例、ペンジル、フェネチルなど) などが挙げられる);

(8) 式-X\*'''-G\*(GH,),-J\*

ø

[式中、スド''はC, - , アルキレン基またはC。- , アルケニレン基を示し、G'は結合手、-0-, -S-, -c0-NH-または-NH-C0-を示し、nは0~3の整数を示し、J'は置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基または

(9) 式-X,,,,-L,-(CH,),-M

2

16 関換されていてもよいアリール基、置換されていてもよい芳香族複素環基などが 挙げられる。

12

J\*およびピで示される「電換されていてもよいアリール基」における「アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC。」, イリール、好ましくはC。」, アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。

20

J\*およびUで示される「僵後されていてもよい芳香族植素環基」における 「芳香族複素環基」としては、例えば、R° での例示された「僵換されていても よい複素環基」における「置換されていてもよい芳香族複素環基」と同様なもの などが挙げられるが、なかでも、置換基を有していてもよい5 へ6 員の芳香族単 疎式複素環基が好ましく、ここで、5 ~6 員の芳香族単環式複素環基としては、 例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、インオキサゾール、チア ゾール、インチアゾール、イミダゾール、ビラゾール、1,2,3 ー イル、1,2,4 ーオキサジアゾール、1,3,4 ーオキサジアゾール、1,2,3 ー チアジアゾール、1,2,4 ーチアジアゾール、1,3,4 ーチアジアゾール、1,

22

2, 3ートリアソール、1, 2, 4ートリアソール、テトラゾール、ピリジン、ピ

22

WO 02/14513

174

PCT/JP01/06899

リダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジンなどが挙げられる。

J\*およびいで示される「間換されていてもよい芳香環基」における「労香環基」は間換基を有していてもよく、かかる間換基としては、例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど)、電換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾール、2-オキソ-1-ピロリジニル、2-オキソ-1-ピペリジニルなどの5~6員の環状アミノなど)、フェニルー低級

മ

2

(C<sub>1-4</sub>) アルキル、C<sub>3-1</sub>シクロアルキル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシーカルボニル、低級(C<sub>1-10</sub>) アラルキルオキシーカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、シC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、サC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、サール・カルバモイル、カルバーのイン原子ははC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルをと)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルをと)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルキルをと)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル、アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、エト

(例、トリンルオロメサル、メチル、エチルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1</sub> - \*\* アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1</sub> - \*\* アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C<sub>1</sub> - \*\* アルキレ、ソジオキシ (例、メーロー、トリフルオロエトキシなど)、C<sub>1</sub> - \*\* アルキレン・カリフルオロエトキシなど)、C<sub>1</sub> - \*\* アルキルスルホニル (例、メタンスルボニル、エタンスルボニルなど)、C<sub>1</sub> - \*\* アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルオニルなど)、C<sub>1</sub> - \*\* アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)、関換されていてもよいスルファモイル ジC<sub>1</sub> - \*\* アルキルスルファモイル、ジC<sub>1</sub> - \*\* アルキルスルファモイルと)、関換されていてもよい複素環路などが挙げられ、運換結の数としては、1~3個が好ましい。

2

R1。、R2。およびR3。で示される「置換されていてもよい炭化水粧粘」における「炭化水粧払」は置換基を有していてもよく、かかる置換法としては、例えば、ハロゲン(例、フッ葉、塩葉、臭茶、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、オキン、水酸盐、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C, - , ア

2

としては、例えば、フェニル、ナフチルなどのC。- , , アリール、好ましくは R' ° 、R 2 ° およびR 3 ° で示される「置換されていてもよい炭化水素基」 の置換基としての「置換されていてもよいアリール基」における「アリール基」 C。- , 。アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる。

2

核「アリール基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン (例) もよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1-1</sub>アルキルチオなど)、置換されてい てもよいアミノ甚 (例、アミノ、モノC, - ゚ アルキルアミノ、ジC, - ゚ アル 塩素、臭紫、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていて キルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チ

33

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

176

\*アルギル (例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど) 、ハロゲン原子 またはC, - 。アルコキシで置換されていてもよいC, - 。アルコキシ(例、メ はアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C, - 4 アル (C, -, 0) アラルキルオキシーカルボニル、カル エニルー版数 (C<sub>1-4</sub>) アルキル、C<sub>3-1</sub> シクロアルキル、エステル化また バモイル、モノC, - 4 アルキルカルバモイル、ジC, - 4 アルキルカルバモイ トキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C1 vなど)、ハロゲン原子またはC, - 4 アルコキシで置換されていてもよいC, オモルホリン、ピロール、イミダソールなどの5~6員の環状アミノなど) コキシーカルボニル、低級

s

など)、C<sub>1 - 4</sub> アルキルスルフィニル (例、メタンスルフィニル、エタンスル フィニルなど)、置換されていてもよいスルファモイル基(例、スルファモイル、 - \* アルキレンジオキシ (例、-0-CH2 -0-、-0-CH2 -CH2 -0 ど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニル モノC, - , アルキルスルファモイル、ジC, . - , アルキルスルファモイルな -など)、ホルミル、C<sub>1 - 1</sub> アルカノイル (例、アセデル、プロピオニルな

15

15

**すキサゾール、インオキサゾール、チアゾール、インチアゾール、イミダゾール、** -ル、1,3,4ーチアジアソール、1,2,3ートリアソール、1,2,4ートリア ゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリア と)、5~6員の芳香族単模式複繁環(例えばフラン、チオフェン、ピロール、 ピラゾール、1,2,3ーオキサジアゾール、1,2,4ーオキサジアゾール、1, 3, 4ーオキサジアソール、1, 2, 3ーチアジアソール、1, 2, 4ーチアジアソ ジン等)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

2

0置換基としての「價換されていてもよい複素環基」としては、例えば、上配し たR®。で示される「置換されていてもよい複素環基」と同様なものなどが挙げ R¹°、R³°およびR³°で示される「隥換されていてもよい炭化水素基」

55

**ける「アミノ基」の置換基としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい**炭 |化水素基、複素環基、アシル基などが好ましい。酸「アミノ基」が置換されてい 上記式 (1 c) 中、R²。 で示される「置換されていてもよいアミノ基」にお

177

PCT/JP01/06899

る場合の置換基の数は、1ないし2個である。

**校R^。で示される「関換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化** 水炭基としては、倒えば、

インブチル、800ーブチル、tortーブチル、ペンチル、インペンチル、ネ オペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、ゲシルなどのC1 - 1º (1) アルキル (例えば、メチル、ユチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 rルキル、好ましくは低級(C, \_。)アルキルなどが挙げられる);

2

(2) シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロプチル、シクロペンチ ル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどのC。 - 。シクロアルキルなどが挙げ られる):また、抜シクロアルキルは、ベンゼン環と箱合し、インダン(例、イ ンダンー1ーイル、インダンー2ーイルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、

2

2

など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく;さらに、駭シクロア 1] ヘブチル、ピシクロ [2.2.2] オクチル、ピシクロ [3.2.1] オク テトラヒドロナフタレンー5ーイル、テトラヒドロナフタレンー8ーイルなど) ルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ピシクロ [2.2.

15

- チル、ピシクロ [3.2.2] ノニルなど (好ましくは、炭素数1~2の直鎖状 (3) アルケニル (例えば、ビニル、アリル(allyl)、クロチル、2ーペンテニ ロ [2.2.1] ヘブケルなど)の架構環式炭化水素残基を形成していてもよ の原子儺を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、
  - ル、3-~キセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2</sub> - 。) アルケニルなどが挙げられる);

ន

(4) シクロアルケニル (例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロヘキセニ ル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーシクロヘキセニルメチルなど炭素数3~ 8のシクロアルケニルなどが挙げられる)

22

- ブチニル、2ーペンチニル、3ーヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、 (5) アルギニル (倒えば、エチニル、1ープロピニル、2ープロピニル、1ー 好ましくは低极 (C<sub>2-</sub>。) アルキニルなどが挙げられる)
- (6) アリール (例えば、フェニル、ナフチルなどのC。- , , アリール、好ま

WO 02/14513

178

PCT/JP#1/06899

ルギル、好ましくは、フェニルーC<sub>1-1</sub>アルギル(例、ペンジル、フェネチル (1) アラルキル (例えば、1~3個のC。- , , アリールを有するC, - 。 ア しくはC。-, 。アリール、さらに好ましくはフェニルなどが挙げられる) など)などが挙げられる);などが挙げられる。

- いてもよいベンゼン県」におけるベンゼン環が有していてもよい圏換基としての **豚R<sup>2</sup>。で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての複素 「置換されていてもよい複素限基」およびR。。で示される「置換されていても** 家基としては、例えば、上記したB°またはC°で示される「さらに置換されて よい複素環點」における「複素漿基」と同様の基などが挙げられる。
- ど)が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、 (2) 複葉環基 (上・ ル基としては、例えば、(1)水素または苡化水素基(上記したR2° で示され 胶R2 ° で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としてのアシ る「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としての炭化水素甚と同様の基な 記したR2.°で示される「置換されていてもよい複素原基」の置換基としての複 **索康基と同様の基など)が、カルボニル基またはスルホニル基に結合したもの、** などが好ましい。

19

よい置換基としての「闡換されていてもよい炭化水素基」およびR。。で示され い炭化水素基」、「置換されていてもよい複紫環基」および「置換されていても 「さらに関換されていてもよいペンゼン原」におけるペンゼン既が有していても 抜「間換されていてもよいアミノ恭」の置換基としての「置換されていてもよ る「懺換されていてもよい炭化水紫基」における「炭化水素基」の圏換基と同様 よいアシル基」の置換基としては、例えば、上配したB°またはC°で示される のものなどが挙げられる。 眩暈検基の数としては、1~3個が好ましい。

2

上記式(Ic)中、R1°としては、水器原子虫たは置換されていてもよいC . - • アルキルが好ましく、木林原子またはC, - 。 アルキルがさらに好ましく、 とりわけ、水紫原子が好ましく用いられる。

22

上記式 (1 c) 中、R2。 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と しては、式 -ズ''-ぴ-(Gト,)゚-ワ゚[式中、ス゚''はC, - ゚ アルキレン基またはC 。- , アルケニレン基を示し、G"は結合手、-0-、-5-、-00-NI-または-NI-C0-

を示し、nt0  $\sim 3$  の整数を示し、J \*は置換されていてもよい芳香環基を示す]で表される基または式  $-x^{*****}$  -1-(Gl,)。 $\mu$  [式中、 $x^{******}$  ! は結合手、 $C_{1-4}$  アルキレン基を示し、L は、(a)結合手、(b) | 置換されていてもよい芳香環基、 $C_{1}$  -0-、(d) -5-、(d) -5-、(e) -00-MI-または(f) - MII-CO-を示し、n はつ  $\sim 3$  の整数を示し、n に f 大アニジノ基、スルファモイル基、カルバモイル基または水酸基を示す]で表される基が好ましく、J \*およびいで示される置換されていてもよい芳香環基としては、置換されていてもよいラー6 員の芳香族単環式複築蝦基などが好ましい。

上記式 (I c) 中、R° でで示される「世換されていてもよい炭化水森基」としては、置換されていてもよい $C_{1-a}$  アルキルが好ましく、なかでも、式 -  $(Gl_1)_b$ -r [式中、pは $1\sim6$ の整数を示し、T\*は置換されていてもよい芳香環 払を示す」で装される基が好ましい。

2

ここで、T・で示される「置換されていてもよい労争環基」としては、上記した J・で示される「置換されていてもよい労争環基」と同様な基が挙げられるが、Tで示される「置換されていてもよい労争環基」における「労争環基」としては、フェニル基が好ましく、T・で示される「置換されていてもよい労争環基」における「労争環基」における「分争環基」における「よ予の環基」においてもよい置換基としては、水酸基、置換されていてもよいエルスルファモイル、モノC, - , アルキルスルファモイル、モノC, - , アルキルスルファモイル、ジC, - , アルキルスルファモイル、シC, - , アルキルスルファモイル、ジC, - , アルキルスルファモイルとり、などが好ましい。

12

また、上記式 (1c) 中、K<sup>1</sup>。およびX<sup>2</sup>が結合して環を形成する場合における「環」としては、含窒素複素環であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、環の大きさに制限はないが、なかでも、3~8 員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3~8 員の含窒素複葉環、すなわち、式:

8

O<sub>Q</sub> N

[式中、D・環は飽和の3~8 員舎窒券複案環を示す] で扱されるものが好ましょい

22

かかる「3~8員の含塞案複素環」としては、例えば、窒衆原子を1個含み、 さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から避ばれたヘテロ原子1ないし3

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

180

館(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)合んでいてもよい3~8 員の合窒素複葉環などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピロリン、イミダソリジン、ピラゾリジン、ピラゾリジン、ピラゾリジン、ピアリリン、オキサジン、オキサジン、チアジア、チアジアジン、ピペリジン、モルボリン、チオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの3~8 員(好ましくは5~6 員)の約和または不飽和(好ましくは飽和)の単環式非芳香族複葉版(間肪族複葉環)などが挙げられる。

G

また、核「3~8員の含窒素複素項」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したB°またはC°で示される「さらに置換されていてもよいベンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「塵換されていてもよい炭化木素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げるカス

2

さらに、上記式(1c)中、R'・はA\*で示される「限換されていてもよいアミノ基」と結合して限を形成していてもよく、かかる「環」としては、少なくとも2個の窒素原子を含有する複素限であれば、飽和の環および不飽和の環の何れでもよく、漿の大きさに削限はないが、なかでも、3~8 員の含窒素複素環が好ましく、とりわけ、飽和の3~8 員の含窒素複素環、すなわち、式:

12



[式中、A。' は置換されていてもよい窒素原子を示し、F。環は飽和の3~8。

員合窒素複素環を示す」で数されるものが好ましい。 上記式中、A・' で示される「置換されていてもよい強素原子」における「窒

೪

と同様なものが挙げられる。 かかろ「3~8 昼の会落蒸複素度」としては、例えば、密数原子を2個含み、

換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい囮換基

幕原子」が有していてもよい置換基としては、後に記載するΛ°で示される「置

かかろ「3~8員の含筮紫複茶環」としては、例えば、窓繋原子を2個含み、ょとに配本店で、 は巻同スセトが物華岡2位かんを過ばれるペードのスコークに)

22

さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含ん

PCT/JP01/06899

10

でいてもよい3~8員の含窒素複素環などが挙げられ、より具体的には、イミグソリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラブリン、オキサジアジン、チアジアジン、ピペラジン、ジアゼピンなどの3~8員(好ましくは5~6員)の飽和または不飽和(好ましくは飽和)の単限式非芳呑族複葉環(脂肪族複素環)などが挙げられる。

S

また、版「3~8員の含窓茶模索環」は関換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「優換されていてもよい硬換基と同様な基が挙

上記式中、X。で示される「直顧部分を構成する原子の数が1~12のスペーサー」としては、「直顧部分の原子数が1~12である2価の基」であれば何れでもよく、例えば、

2

(i) -(Cli,),,- (tlは1~12の整数、好ましくは1~8の整数、さらに好ましくは1~6の整数、特に好ましくは1~4の整数を示す。)、

12

- (2)  $-(Cl_1)_{a,1} X^a (Cl_3)_{a,4} (ulおよびu2以同一または異なって<math>0 \sim 1$  1 の 数数を示す。但し、ulとu2との和は $0 \sim 1$  1 である。 $X^a$  は $Ml_1$  0 S  $SOまたは <math>SO_2$  を示す)、
- (3) (GH<sub>2</sub>)., X<sup>n1</sup> (GH<sub>1</sub>)., (VI, v2およびv3は同一または 異なって0~10の整数を示す。但し、v1, v2およびv3の和は0~10である。 X<sup>n1</sup> およびX<sup>n2</sup> はそれぞれNIII, 0, S, SOまたはSO<sub>2</sub> を示す。但し、v2が0のとき、 X<sup>1</sup> およびX<sup>n3</sup> ひかなくとも一つは好ましくはNIRを示す。) などの飽和の2価の基お よび一部の結合が不飽和結合に変換された2価の基などが挙げられ、具体的には、 例えば、-0-(GI<sub>2</sub>)., - (w3は0~11の整数)、-(GI<sub>2</sub>)., -0-(w3は0~11の整数)、、-S-(GI<sub>2</sub>)., - (w3は0~11の整数)、、-(GI<sub>2</sub>)., -0-(w3は0~11の整数)、、-S-(GI<sub>2</sub>)., -0-(w3は0~11の整数)、 - (GI<sub>2</sub>)., -5-(w3は0~11の整数)、 - (GI<sub>2</sub>)., -5-(w3は0~11の形成数数)、 - (GI<sub>2</sub>).

ន

数)、-S-(GI<sub>2</sub>),,- (#3は0~11の整数)、-(GI<sub>2</sub>),,-S- (#3は0~11の整数)、-NI-(GI<sub>2</sub>),,- (#3は0~11の整数)、-(GI<sub>2</sub>),-NI- (#3は0~11の整数)、-(GI<sub>2</sub>),- (#4は1~12の整数)、-CH=CH-、-C=C-、-CO-NH-、-SO<sub>2</sub> -NH-などの2価の基などが挙げられる。

23

X°としては、直鎖部分を構成する炭素原子数が1ないし4個である2価の基

WO 02/14513

182

PCT/JP01/06899

がさらに好ましく、なかでも、C'--アルキアン、C<sub>2</sub>--アケーレンなど が好ましく、とりわけC'--アルキレンが好ましく用いられる。 X・としての2価の基は、任意の位置(好ましくは炭素原子上)に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよく、例えば、上記B・またはC・で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい 置換基と同様な基およびオキン基などが挙げられる。かかる置換基は、1~4個 (好ましくは、1~2個) 同一または異なって、核2価の基のいずれの位置に置 換していてもよい。また、X・としての2価の基の屋換基同土が結合して娘を形成していてもよく、かかる「環」としては、シクロペンタン、シクロペキサン、 シタロヘブタンなどのC。- , シタロアルカン:ペンゼンなどが挙げられる。 X°としての2価の基が有していてもよい好ましい電換基の倒としては、低級(C, -。) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、ブチル、インブチル、socーブチル、tortーブチル、ペンチル、インベンチル、ネャベンチル、スネンルル、ヘキシンカン) 布勢(C) )シャロアルキル (値 シクロフ

オペンチル、ヘキシルなど)、低級(C。」,)シクロアルキル(例、シクロプロどル、シクロプチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなど)、ホルミル、低級(C。」,)アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級(C, 」。)アルコキシーカルボニル、低級(C, 」。)アルコキシーカルボニル、低級(C, 」。)アルコキシーカルボニル、低級(C, 」。)アルコキシーカルボニル、低級(C, 」。)アルコキシ、水酸紙、オキソなどが挙げられる。

9

2

上記式中、A。で示される「屋換されていてもよいアミノ基」としては、「屋換されていてもよい炭化水業基」(上記したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「屋換されていてもよい炭化水素基」と同様な基など)、「置換されていてもよい模様環基」(上記したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよい複葉環基」(上記したB。またはC。で示される「さらに置換され

20

ていてもよいペンゼン県」におけるペンゼン環が有していてもよい憧換基としての「僵挽されていてもよい複素弱基」と同様な基など)および「僵挽されていてもよいアシル基」(上記したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「配換されていてもよいでよいアシル基」と回様な基など)から選ばれる電換基を1~2個

てもよいアミノ基」は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例え

有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、A。で示される「置換されてい

ば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6 具環の環構成窒素原子から水素原子1 個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。核環状アミノ基は、壁換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩煮、臭菜、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル為、ハロゲン化されていてもよい、C.-,アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい。C.-,アルコスト・ステル、エテルなど)、ハロゲンイトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、エー・アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C.-,アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、配数基の数としては、1~3 個が好ましい。

2

LC)

15 A。で示される「置換されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の置換基 としては、 (1) 躍換されていてもよいアルキル (倒えば、メチル、エチル、プロピル、インプロピル、インプチル、secープチル、tertープチル、ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デッルなどのC,-,0アルキル、発ましくは低級 (C,-。) アルキルなどが挙げられる);

20

(2) 個後されていてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペンチル、シクロペナル、シクロペプチル、シアコペプチル、シアコペプチル、シアコペンチルなどが挙げられる) : 膝シクロアルキルは、ペンゼン環と縮合し、インダン (例、インダンー1ーイル、インダンー2ーイルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナプタレンー5ーイル、テトラヒドロナフタレンー6ーイルなど)など (好ましくは、インダンなど) を形成していてもよく;さらに、核シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して実備し、ビシクロ[2, 2, 2] オクチル、て線橋し、ビシクロ[2, 2, 2] オクチル、

22

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

184

ビシクロ [3. 2. 1] オクチル、ビシクロ [3. 2. 2] ノニルなど (好ましくは、炭素数1~2の直貸状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビシクロ [2. 2. 1] ヘブチルなど) の架橋環式炭化木紫曳基を形成していてもよい;

(3) 関換されていてもよいアルケニル (例えば、アリル(allyl)、クロチル、 2ーペンテニル、3ーヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは 低級 (C<sub>2</sub> - 。) アルケニルなどが挙げられる);

(4) 屋扱されていてもよいシクロアルケニル (例えば、2ーシクロペンテニル、2ーシクロヘキセニル、2ーシクロペンテニルメチル、2ーンクロヘキセニルメ

10 チルなど没索数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);

(5) 関級されていてもよいアラルキル(例えば、フェニルーC, - 4 アルキル(例、ペンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);

(6) ホルミルまたは固換されていてもよいアシル (例えば、炭素数2~4のア・バカノイル (例、アセチル、プロピオニル、プチリル、インプチリルはど)、 炭素数1~4のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルな

16 茶数1~4のアルキルスかホニル(例、メタンスルホニピ)などが挙げられる);

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフテルなど);(8) 置換されていてもよい複雑弱基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、

イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、インチアゾール、イン

キサゾール、テトラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリガジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から避ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複業環から水蘚原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オ

ន

52

チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ビラン、テトラヒドロビランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非労香族複素原から水素原子1個を除いて形

成される基など);などが好ましい。

上記した (1) 関換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(6) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアリール、および

ル、シアノ、コトロ、木酸基、實換されていてもよいチオール基(例、チオール、 C, - , アルキルチオなど)、関換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モ ノC. - 4 アルキルアミノ、ジC. - 4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、 ルなどの5~6 員の頭状アミノなど)、カルボキシル基、低級(C<sub>1--</sub>) アル コキシーカルボニル、低极 (C, - , 。) アラルキルオキシーカルボニル、カル ル (好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 (C, \_ \*) アル (8) 置換されていてもよい複業環基が有していてもよい置換基としては、ハロ ゲン(例、フッ葉,塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン原子またはC, \_ 4 ア 。アルコキシで置換されていてもよいC, \_ 。アルコキシ(例、メトキシ、エト キシ、プロポキシ、プトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシな C, - , アルギレンジオキシ (例、-O-CH2 -O-、-O-CH2 -CIIs -0-など)、ボルミル、Cs ... \* アルカノイル (医、アセチル、プロピ オニルなど)、C. - \* アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンス ルホニルなど)、フェニルー伝数(C, - 4) アルキル、C, - , シクロアルキ ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダンー キル、ハロゲン化されていてもよい低級(C. - 。)アルコキシ、フェニルー低 粉(C. - 。)アルキル、C。- , シクロアルキル、シアノ、木酸基など) など パモイル、モノC, - \* アルキルカルパモイル、ジC, - \* アルキルカルバモイ ルコキシで置換されていてもよいC, - , アルキル、ハロゲン原子またはC, -が挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。 র

15

8

A。で示される「曜後されていてもよいアミノ甚」としては、とりわけ、電換されていてもよいアルキル [例えば、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、電換されていてもよいチオール基(例、チオール、C, - , アルキルチオなど)、懺換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC, - , アルキルアミノ、テトラヒドロミノ、モノC, - , アルキルアミノ、テトラヒドロ

26

ß

2

2

ルノイール (v)、アンスルノイール、ーツノスルノイールなら) ならから返れ れる價換払1~3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、イ ソプロピル、プチル、イソプチル、socープチル、tertープチル、ペンチ ル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノール、デ シルなどのC,・・。アルキル、好ましくは低級(C,・。)アルキルなど)を 1~2個有していてもよいアミノ基が好ましい。

9

上記式中、A。で示される「置換されていてもよい含窒菜複素環基」の「含窒素複素環基」としては、窒素原子を1個含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし4個(好ましくは1ないし2個)含んでいてもよい5~8員の芳香族単環式複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族単環式複素環(脂肪族複素環)等:
などだされるの消毒から溢ばれる同一キャは鬼たった。~3個の膿が超今した原

ន

25 およびこれらの単環から選ばれる同一または異なった2~3個の環が縮合した頃等から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられる。また、A。で示される「置換されていてもよい合窒素複素原基」は、窒萃原子または炭素原子の何れを介してx。と結合していてもよいが、炭素原子を介してx。と結合するのが好ましい。

PCT/JP01/06899

187

ここで「芳香族単環式複素環」としては、5~8員 (好主しくは5~6員)の 芳香族単環式複素環 (例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チア ゾール、インチアゾール、1、3、4ーオキサジアゾール、1,2、3ー チアジアゾール、1,2、4ーチアジアゾール、1,3、4ーチアジアゾール、1, 2、3ートリアゾール、1,3、4ーオキサジアゾール、1,2、3ー チアジアゾール、1,2、4ートリアゾール、7・トラゾール、ピリジン、ピリケジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジール、テトラゾール、「非芳香族 単環式複素環」としては、例えば、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イ ミダゾリン、ピラブリン、ピラブリン、オキサジン、イミダゾリジン、イ ミダゾリン、ピラブリジン、ピーリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イ ミダブリン、ピラブリジン、モールリン、アオモルホリン、ピペラジン、アアジアジン、アアジアジン、ピーノジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、アアジ ブ・チアジアジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ア 世ピンなどの5~8員 (好ましくは5~6員) の飽和あるいは不飽和の単環式非 芳香族複素環 (脂肪族複業環) など、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一 ・ 部又は全師の二重結合が飽和した5~8員の非芬香族複素環などが挙げられる。

2

A・で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、上記したB・またはC・で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるベンゼン環が有していてもよい置換基としての「歴換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

15

A。で示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、5~6員の含窒素複素環基が好ましく、飽和の5~6員の含窒素複素環基が好ましく、飽和の5~6員の含窒素複素環基がさらに好ましく、なかでもピロリジン、ピペリジン、ピペラジン (好ましくは、1個の窒素原子を含有する飽和の5~6員の含窒素複熱環基)などが好ましい。

2

上記式中、式:

22

で表される基としては、式:

WO 02/14513

188

PCT/JP01/06899

[式中、R'・は上記と同意義を示し、X°'は置換されていてもよいC<sub>1-。</sub> アルキレン基を示し、R'・およびR'・はそれぞれ赤紫原子または置換されていてもよいC<sub>1-。</sub>アルキル基を示し、R'・とR'・は結合して環を形成してもよい]で表される基;式:

-ND° -X° E° NH

[式中、 $X^{e^+}$ , は結合手または置換されていてもよい $C_{1-e^+}$ アルキレン基を、 $D^e$ 環および $E^e$ 環はそれぞれ飽和 $O_1$ 3~8員含窒素複条項を示す」で扱される基;などが好ましく用いられる。

L記式中、X・\*\*で示される「瞪換されていてもよいC<sub>1-。</sub>アルキレン基」における「C<sub>1-。</sub>アルキレン基(好ましくは、C<sub>1-、</sub>アルキレン基)」が有していてもよい置換基としては、X・としての2価の基が有していてもよい置換基と同様なものが挙げられる。

2

上記式中、R・およびR。で示される「囮後されていてもよいC」-。アルキル基」としては、例えば、ハロゲン(例、フッ紫、塩素、臭紫、ヨウ紫など)、ニトロ、シアノ、木酸基、置換されていてもよいチォール基(例、チオール、C」- 4 アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ・モノC」- 4 アルキルアミノ、ジC」- 4 アルキルアミノ、ゲー・4 アルキルアミノ、ジC」- 4 アルキルアミノ、ティラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、ゲオモルホリン、ピロール、イミダ

12

ゾールなどの5~6員の現状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル島 (例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、低級 (C<sub>1-10</sub>) アラルキルオキシーカルボニル、カルバキイル、モノC<sub>1-4</sub> アルキルカルバモイル、シC<sub>1-4</sub> アルキルカルバモイル、シC<sub>1-4</sub> アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキル (例、トリフルオコメチル、メチル、エテルなど)、ハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub> アルコ

ಣ

PCT/JP01/06899

68

キシで置換されていてもよいC」 - 4アレコキシ (例、メトキシ、エトキシ、ト リフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C」 - 4アルキレンジオキ シ (例、一〇一CH2 ー〇一、一〇一など)、C」 - 4アルキレンジオキ シ (例、一〇一CH2 ー〇一、一〇一など)、フェニルー 低数 (C, - 4) アルギル、C3 - 4シクロアルキル、ホルミル、C2 - 4アル カノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C, - 4アルキルスルホニル (例、メタンスルオニル、エタンスルホニルなど)、C, - 4アルキルスルフィ ニル (例、メタンスルフィニル、エタンスルフィニルなど)などから選ばれる置 換基1 - 3個をそれぞれ有していてもよいメチル、エチル、プロピル、インプロ ピル、ブチル、インブチル、80cーブチル、は0rtーブチル、ベンチル、イ ンベンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの低級 (C, - 6) アルキルなどが終 げたれる。

w

2

上記式中、R・・とR・・が結合して環を形成し、轉接する窒素原子と共に環状アミノ基 (例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルボリン、テオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の顕構成窒素原子から水業原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など;好ましくは、ピロリジノ、ピペラジノ、ピペリジノなどの飽和の5~6員環状アミノ基など;さらに介ましくは、ピロリジノなど)を形成していてもよい。 軽環状アミノ基は、電換基を有していてもよく、かかる電換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい。1・7ルキル (例、トリフルオロメラル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいに、1・7ルコエン・(例、ブロディン・プロボキン、プロボキン、プトキシ、トリフルオロエトキジなど)、ホルミル、Cュ・イアルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 ホルミル、Cュ・イアルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C1・イアルネルスルボニル (例、メタンスルボニル、エタンスルボニルなど) などが挙げられ、電換基の数としては、1~3個が好ましい。

ನ

26

上記式中、X。'、で沂される「屋袋されていてもよいこ」。 アルキレン払」における「C」。 アルキレン粘」が有していてもよい置換基としては、X。としての2価の基が有していてもよい置換基と回缀なものが挙げられる。

WO 02/14513

5

PCT/JP01/06899

上記式中、D。環およびE。環で示される「飽和の3~8 員合窒素複茶環」としては、例えば、窒素原子を1 個合み、さらに酸素原子、硫質原子および窒素原子等から遊ばれた~テロ原子1 ないし3個 (好ましくは1 ないし2個) を1 ないし4個 (好ましくは1 ないし2個) 含んでいてもよい3~8 員の含筮辮複素原などが挙げられ、より具体的には、ピロリジン、ピロリン、イミダブリジン、イラグリン、ピラブリジン、ピラブリン、エキサジン、チアジン、チアジン、デアジアジン、ピヘリジン、モルホリン、テオモルホリン、ピペラジン、アゼピンなどの3~8 員 (好ましくは5~6 員) の飽和または不飽和 (好ましくは飽和) の単環式非芳香族複素環 (個防族複类原) などが挙げられる。

2

また、該「3~8員の含窒素複素環」は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、上記したB。またはC。で示される「さらに置換されていてもよいペンゼン環」におけるペンゼン環が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な基が挙げられる。

2

また、D・限およびE・環で示される「3~8員の含益素複素環基」は、窒素原子または炭素原子の何れを介してX・''と結合していてもよいが、炭素原子を介してX・''と結合していてもよいが、炭素原子を介してX・''と結合するのが好ましい。

2

5

上記式 (1 c) 中、B・撰およびC・頭の電換基として明示されている基は、 置換可能な何れの位置に置換していてもよいが、式 (1 c) で接される化合物ま

20 たはその塩は、式:

PCT/JP01/06899

で表される構造を有することが好ましい。

式(1c)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム1cによって製 造することができる。

[式中、各配号は上配と同意義を示す]

[式中、各配号は上記と同意義を示す。] の何れかの構造を有することが好まし

01

12

媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することがで 酸ハライド(例えば、酸クロリド、酸プロミドなど)、イミダブリドあるいは混 pーニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、ペンタフ 式 (1c) で表される化合物またはその塩は、式(11c)で扱される化合物と 式 PP・COOH で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶 ルオロフェニルエステル、1ーヒドロキシベンソトリアゾールエステルなど)、 きる。カルボン酸の反応性酚導体としては、酸無水物、活性エステル(例えば、

酸化カリウム等)等が挙げられる。用いる権合剤としては、例えばペプチド合成 ノリン酸ジエチル、ジフェニルフォスポリルアジド、N-ヒドロキシー5—ノルポ メタンスルホニルキシ、ヘンゼンスルホニルオキシ、ロトルエンスルホニルオキ 媒としては、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロ フラン、ジオキサン等)、 炭化木素系溶媒(例えば、ヘンゼン、トルエン、ヘキ サン、ヘブタン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタ ン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、N.N-ジメチルホルムアミ ド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4ージメチルアミ ノビリジン、N.N-ジインプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4ーメ チルモルホリン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸 塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ 上類金属以酸水素塩 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、ア ルカリ金属またはアルカリ土類金属の木酸化物(例えば、木酸化ナトリウム、水 ピアカルボジイミ ドおよびその複数塩、ヘンメトリアソードー1ーイルートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ベンントリアソー ルネンー2, 3ーカルボキシイミド等が挙げられる。これらは単独あるいは、1 **しとドロキシベンソトリアゾール、1 ーヒドロキシー7 ーアザベンブトリアゾー** 合酸無木物(例えば、メチル炭酸との無木物、エチル炭酸との無木物など)等が に用いる箱合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジンクロヘキンルカルボジイ ルー1 ーイルートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、シア はその塩1モルに対して、式 R°COOH で表されるカルボン酸またはその塩はO. [式中、Qºは脱簾茲〔例、ハロゲン原子(フッ繋、塩霧、臭霧、ヨウ霧など)、 小母との組み合わせで用いてもよい。このとき式 (IIc) で数される化合物また シなど)を示す]で表される基となっている化合物などが挙げられる。用いる溶 ミド、ジインプロピルカルボジイミド、N-エチルーN-3ージメチルアミノプロ 5ないし10モル当量、好ましくは1ないし5モル当畳用いられ、縮合剤は0. **挙げられる。その具体例としては、例えば、式 -C0011 で表される基が式 -C0g** 

12

8

25

2

WO 02/14513

194

PCT/JP01/06899

応時間は0.5ないし96時間好ましくは0.5ないし72時間で、より好まし くは1ないし24時間である。 式 (Ic) で衰される化合物またはその塩は、例えばスキーム2cによっても製 街することができる。

S

ഗ

2

[式中、各配号は上配と同意機を示す]

式(1c)で表される化合物またはその塩は、式(111c)で表される化合物、 **グトリアゾールエステルなど)、酸ハライド (例えば、酸クロリド、酸プロミド** その反応性誘導体またはこれらの塩と、式(IVo)で表される化合物またはそ 0塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造す ることができる。式 (111c) で表される化合物の反応性勝導体としては、酸 無木物、 佰性エステル(例えば、 pーニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシス クシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、1ーヒドロキシベン など)、イミダゾリドあるいは混合酸無水物(例、メチル炭酸との無水物、エチ **岳 [例、ハロゲン原子 (フッ素、塩紮、臭索、ヨウ索など) 、メタンスルホニル** で衰される基となっている化合物などが挙げられる。用いる溶媒としては、例え ぱエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサ 等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホル (III)で表される化合物の式 -000H で表される基が式 -009。[式中、Q。は脱離 キシ、ペンゼンスルボニルオキシ、アトルエンスルボニルオキシなど)を示す」 ン等)、 坂化木素米溶媒(倒えば、 ヘンポン、 トアコン、 ヘキサン、 ヘンタン ル炭酸との無水物など)等が挙げられる。その具体例としては、例えば、式

15

23

ム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、N.N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ

22

5ないし10モル当量、好ましくは1ないし6モル当費用いられる。このとき反 **応温度は、一50ないし200℃、好ましくは-20ないし100℃であり、反** 

き反応温度は、一50ないし200℃、好ましくは一20ないし100℃であり、 1ーヒドロキシベンソトリアゾール、1ーヒドロキシー7ーアザベンソトリアソ 0. 5ないし10モル当最、好ましくは1ないし5モル当量用いられ、縮合剤は 0. 5ないし10モル当量、好ましくは1ないし6モル当量用いられる。このと ミノ) ホスホーウムヘキサフルオロリン化物塩、ベンソトリアソールー1ーイル ール等との組み合わせで用いてもよい。このとき式 (IIIc) で扱される化合 効またはその塩!モルに対して、式(IVc)で表される化合物またはその塩は N. トンインプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4ーメテルモゲホリ **炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸** 水森塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属ま たはアルカリ上類金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム **等)等が挙げられる。用いる総合剤としては、例えばペプチド合成に用いる権合** 剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソ イミドおよびその塩酸塩、ベンゾトリアゾールー1ーイルートリス(ジメチルア **ートリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、シアノリン酸ジエ** 反応時間は0.5ないし96時間好ましくは0.5ないし72時間で、より好ま チル、ジフェニルフォスホリルアジド等が挙げられる。これらは単独あるいは、 ン等の有機塩基あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩(例えば、 プロピルカルボジイミド、N-エチルーN-3ージメチルアミノプロピルカルボジ 用いる塩基としては、トリエチルアミン、4ージメチルアミノピリジン、 しくは1ないし24時間である。

2

S

2

式(11c)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム3cによのて 製造することができる。

2

4-43c

WO 02/14513

PCT/JP01/II6899

【式中、Wではハロゲン原子(例、フッ茶、塩素、臭素、ヨウ素など)またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、その他の各配号は上配と同意総を

式 (VIc) で扱される化合物またはその塩は、式(Vc)で換される化合物、その反応性筋導体またはこれらの塩と、式 (Ivc) で接される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は上記スキーム2 cに、例示した箱合反応と同様の条件等を用いる。

2

式 (VIIc) で表される化合物またはその塩は、式(VIc)で表される化合物またはその塩を、ホルミルペンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒は中塩基性条件下において遷移金属的媒の存在下で反応させて製造することができる。用いる溶媒としては例えば水、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、ロブロパノール、イソブロパノール等)、エーテル系溶媒 (例えば、メタノール、オンアル、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、オンアル、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、インアル、テトラとドロフラン、1,2ージメトキシエタン等)、炭化水洗系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、N・N・ジメテルホルムアミドが挙げられる。これらの溶媒は単独または必要に応じて二種またはそれ以上多種類を適当割合混合して用いてもよい。用いる塩基としては例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩 (例えば、炭酸オトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、トリエチルア

9

ន

ミン、4ージメチルアミノビリジン、N.N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、4ーメチルモルホリン等が挙げられる。用いる選移金属他族としては倒えばパラジウム他媒[例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、1,1ーピス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンジクロロパラジウム、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) バラジウム等 などが挙げられる。このとき式(VIc)で数される化合物またはその塩1モルに対して、ホルミルベンゼンボロン酸またはそのエステル体もしくは無水物は0.5 ないし10モル当量、好ましくは1ないし5年ル当量用いられ、選移金属他族はは0.01ないし1モル当品、好ましくは0.05ないし0.2モル当費用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好ましくは1ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし48時間好ましくは1ないし24時間である。

ß

2

12

等)、坂化水繋系溶媒(例えば、ペンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘブタン等)、 水紫化ホウ素ナトリウム等)の存在下反応することにより製造することができる。 塩化炭素等)、アルコール系容牒(例えば、メタノール、エタノール、n-プロパ このとき式(VIIc)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式 R\*M, で **ヽロゲン系容媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四** ノール、インプロパノール等) アセトニトリル、N.N-ジメチルホルムアミド、酢 砂等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(VIIc)で表される化合物またはその 塩と、式 P'oNI,で表されるアミンまたはその塩とを、金属水素館化合物(例え ば、水薬化ホウ素ナトリウム、シアノ水薬化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ 扱されるアミンまたはその塩を0. 5ないし10モル当量、好ましくは1ないし は1ないし5モル当量用いられる。このとき反応温度は、0ないし200℃、好 はその塩と、式 P'oNY。で表されるアミンまたはその塩とを用いて、還元的アミ ノ化反応の条件により製造することができる。還元的アミノ化反応は、例えばエ 5モル当量用いられ、金属水素館化合物は0.5ないし10モル当量、好ましく ましくは20ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし96時間好ましく 式 (11c) で表される化合物またはその塩は、式(VIIc)で表される化合物また **ーテル系符牒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン** よ1ないし24時間である。

20

22

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

式 (IIc) で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム4cによっても製造することができる。

スキーム4c

[弘中、R°・ は置換基を有してもよいC<sub>1-。</sub>アルキル(例えば、メチル、エチル、プロビル、インプロピル、プチル、tart-プチル特)、フェニル、トリチル、シリル等を示す、その他の各配号は上記と同意幾を示す]

式 (IXc) で扱される化合物またはその塩は、式(VIIIので教される化合物またはその塩を、ホルミルベンゼンポロン酸またはそのエステル体もしくは無水物と、溶媒中塩基性条件下において適移金属地媒の存在下で反応させて製造することができる。この反応は上記スキーム3。の式(VIc)で教される化合物またはその塩から式 (VIIc) で数される化合物またはその塩のち式 (VIIc) で数される化合物またはその塩のの成の成成による。

2

式(Xc)で表される化合物またはその塩は、式(IXc)で表される化合物またはその塩と、式 R\*-MI,で接されるアミンまたはその塩とを還元的アミノ化反応の条件により製造することができる。この反応は上配スキーム3cの式(VIIc)で扱される化合物またはその塩から式(IIc)で扱される化合物またはその塩から式 (IIc)で扱される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件符を用いる。

12

式 (XIo) で養される化合物またはその塩は、式(Xo)で養される化合物またはその塩を酸めるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、式(Xo)で装される化合物またはその塩を、例えば水、エーテル系溶媒 (例えば、

ジュチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系替媒 (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等)等 の路媒中またはこれらの混合溶媒中、鉱酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、 ヨウ茶酸、硫酸等)またはアルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、 水酸化カリウム、水酸化リチウム等)を用いてのないし150℃、好ましくは2 0ないし50℃で反応することにより製造することができる。このときの酸およ び塩基の強さとしては、0.1ないし10規定前後がよく、反応時間は1ないし72時間である。

2

式(IIc)で妻される化合物またはその塩は、式(XIc)で妻される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩と、式 (IVc)で妻される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は上記スキーム2 c に例示した箱合反応と同様の条件等を用いる。

2

式(IIIc)で表される化合物またはその塩は、例えばスキーム5cによって製造することができる。

スキーム5c

15

[式中、各配号は上配と同意競を示す。]

式 (XIIc) で表される化合物またはその塩は、上配のスキーム4cで製造法を例示した式(Xc)で表される化合物と、式 R\*\*COOH で表されるカルボン酸、その反応性誘導体またはこれらの塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、箱合剤を用いることにより製造することができる。この反応は上記スキーム1cに例示した箱合反応と同級の条件等を用いる。

2

式 (IIIc) で変される化合物またはその塩は、式(XIIc)で変される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。この反

22

0.02/14513

PCT/JP01/06899

200

応は上記スキーム4 cの式(Xc)で設される化合物またはその塩から式 (X1c) で表される化合物またはその塩への反応について例示したものと同様の条件等を用いる

このようにして得られる化合物 (1c) は、公知の分離精製手段、例えば凝縮、減圧鐵箱、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより 単離精製することができる。

ß

上記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来たさない限り、化合物(1 c)と同様な塩を形成していてもよい。

また、上記各反応において、原料化合物は、電換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドキシル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

2

アミノ猫の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC, - 。 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルカルボニル、ロー。アルキルオキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、レーブトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、(例えば、ペンズオキシカルボニルなど)、C, - 1。アラルキルオキシカルボニル (例えば、ペンジルオキシカルボニルなど)、C, - 1。アラルキルオキシカルボニル (例えば、ペンジルオキシカルボニルなど)、C, - 1。アラルキルオキシカルボニル (例えば、コウボなど)、C, - 8 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、環境基の数は1ないし3個程度である。

12

8

カルボキシル基の保護基としては、例えば蜃換基を有していてもよいC, -。 アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertー ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの蜃換基 としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ森、塩菜、臭菜、ヨウ菜など)、 C, -。アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、 ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

22

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC,- 。ア

201

PCT/JP01/06899

ルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tertープ チルなど)、フェニル、C, - 1。アラルキル (例えば、ベンジルなど)、C, - 8 アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、 フェニルオキシカルボニル、C, - 1。アラルキルオキシカルボニル (例えば、 ベンジルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニル、シリルなどが用いられ る。これらの置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ溝、塩煮、臭業、ヨ ウ素など)、C, - 8 アルキル、フェニル、C, - 1。アラルキル、ニトロ茶などが用いられ、電換匙の数は1ないしく相程度である。

G

മ

また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じる方法 (例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・ケミストリー (J.F.R. McOmioら、プレナムプレス社) に配収の方法] が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Nーメチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

2

上記のスクリーニング方法またはスクリーニング用キットを用いて得られる化合物の塩としては、例えば、薬学的に許容可能な塩などが用いられる。例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、海機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

2

15

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

2

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2,6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' ージベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な倒としては、例えば塩酸、臭化木素酸、硫酸、リン酸などとの塩が巻げられる。

22

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、フマル

酸、シュウ酸、榴石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンス

WO 02/14513

...

PCT/JP01/06899

**ルホン酸、ペンゼンメルホン酸、安息帝酸などとの塩が挙げられる。** 

**塩基性アミノ酸との塩の好適な倒としては、例えばアルギニン、リジン、オルチニンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との好適な倒としては、例えばアヌパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。** 

上記のGPR14 (SENR) アンタゴニストを抗不安、抗うつ、抗不眠、抗 精神分裂症もしくは抗恐怖剤として使用する場合、常養手段に従って製剤化する ことができる。例えば、必要に応じて糖衣や帰落性被膜を施した錠剤、カブセル 剤、エリキシル剤、マイクロカブセル剤などとして経口的に、あるいは水もしく はそれ以外の異学的に許容し得る彼との無菌性溶液、または脱濁液剤などの注射 剤の形で非経口的に使用できる。例えば、酸化合物またはその塩を生理学的に認 められる損体、香味剤、風形剤、ベヒクル、防腐剤、安定剤、結合剤などととも に一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で腐和することによって 製造することができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当 な用量が得られるようにするものである。

2

庭剤、カプセル剤などに遮和することができる添加剤としては、倒えばゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、アラピアゴムのような結合剤、結晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチ、ゼラチン、アルギン酸などのような彫作剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滞剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリーのような香味剤などが用いられる。関剤単位形態がカプセルである場合には、上配タイプの材料にきらに油脂のような液状植体を含有することができる。注射のための無菌組成物は注射用水のようなベヒクル中の倍性物質、胡麻油、椰子油などのような天然産出植物油などを溶解または懸濁させるなどの道常の製剤実施にしたがって処方することができる。

2

注射用の水性液としては、例えば、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液 (例えば、Dーソルビトール、Dーマンニトール、塩化ナトリウムなど) などが挙げられ、適当な溶解補助剤、たとえばアルコール (たとえばエタノール) 、ポリアルコール (たとえばプロピレングリコール) 、ポリエチレングリコール) 、非イオン性界面活性剤 (たとえばパリンルペート80 (\*\*)、HCOール)、非イオン性界面活性剤 (たとえばパリンルペート80 (\*\*)、HCO

50)などと併用してもよい。油性彼としてはゴマ油、大豆油などが挙げられ、溶解補助剤として安息衛酸ペンジル、ペンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤(例えば、リン酸塩級循液、酢酸ナトリウム緩衝液)、無痛化剤・(例えば、塩化ペンザルコニウム、塩酸プロカインなど)、安定剤(例えば、ヒ血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ペンジルアルコール、フェノールなど)、酸化防止剤などと配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填される。

S

このようにして得られる製剤は安全で低毒性であるので、例えば哺乳動物(例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウジ、ネコ、イヌ、サルなど)に対して投与することができる。

2

2

12

12

(2) 本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的 な塩基配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドを用いる診断方法

ន

20

本発明のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基 配列またはその一部を含有してなるポリヌクレオチドは、生体内における本発明 のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAまたはそれにコードされ るタンパク質の機能を抑制することができるので、例えば、注意欠陥障害もしく はナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の治療・ 予防剤として使用することができる。

22

例えば、膝ボリヌクレオチドを単独あるいはレトロウイルスペクター、アデノウイルスペクター、アデノウイルスアソシエーテッドウイルスペクター等の適当

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

204

なペクターに挿入した後、常套手段に従って投与することができる。駿アンチセンスDNAは、そのままで、あるいは摂取促進のために補助剤等の生理学的に認められる相体とともに製剤化し、遺伝子銃やハイドロゲルカテーテルのようなカデーテルによって投与できる。あるいは、エアロゾル化して吸入剤として気管内に投与することもできる。

さらに、該アンチセンスDNAは、組織や細胞における本発明のDNAの存在やその発現状況を顕べるための診断用オリゴヌクレオチドプローブとして、すなわち注意人陥降者もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症の診断剤として使用することもできる。

s

(3) 本発明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそわらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を用いる診断方法 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、生体内における本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩の機能を抑制することができるので、例えば、それらのエステルまたはそれらの塩の機能を抑制することができるので、例えば、下数できる。

また、本窓明のボリペプチドまたはその前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、疾病、倒えば、社意しくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体は、疾病、倒えば、注意人権におってとができる。また、それらの抗体を用いて、本窓明のボリペプチドまたはそれら前駆体タンパク質もしくはそれらの丁ミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩を定量できるほか、組織染色等による検出を行うこともできる。これらの目的には、抗体分子そのものを用いてもよく、また、抗体分子の「ab')、Fab'、あるいはFab回分を用いてもよく、また、抗体はモノクローナル抗体、ボルクローナル抗体、としが対策、ヒトボ体でも得わない。ヒト抗体は、ヒトボム、遺伝子工学的に作製されたヒトイムログロブリン遺伝子を導入されたマウスに免疫し、そのマウスの免疫担当細胞をミエローマ細胞を含することにより作製できる(K.

WO 112/14513

205

PCT/JP01/06899

Iomizuka et. Al. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 722-727, 2000) 。 遺伝子工学的に 作製されたとト抗体には、V<sub>H</sub>領域とV<sub>、</sub>領域を架橋した単僻抗体も含まれる。

c

本発明のボリベブチドまたはその前駆体タンバク質もしくはそれらのアミドも しくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を用いる本発明のボリベ ブチドまたはその価礙体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエ ステルまたはそれらの塩の定憲法は、特に制限されるべきものではなく、被測定 液中の抗原虫 (倒えば、本発明のボリペブチドまたはその前駆体タンパク質もし くはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはその前駆体タンパク質もし た抗体、抗原もしくは抗体ー抗原複合体の豊を化学的または物理的手段により検 出し、これを既知量の抗原を含む環準液を用いて作製した領準曲線より算出する 測定法であれば、いずれの部定法を用いてもよい。例えば、ネフロメトリー、競 合法、イムノメトリック法およびサンドイッチ法が好適に用いられる。これら 個々の免疫学的測定法を本発明の定量方法に適用するにあたっては、特別の条件、 操作等の認定は必要とされない。それぞれの方法における通常の条件、操作法に 当業者の通常の技術的配慮を加えて本発明のポリペブチドの測定系を構築すれば よい。これらの一般的な技術手段の詳細については、総説、成準等を参照するこ とれるよ

으

12

ន្ត

2

例えば、入江 寛橋「持ラジオイムノアッセイ」 (構製社、昭和54年発行)、入江 寛橋「続ラジオイムノアッセイ」 (講談社、昭和54年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」 (医学書院、昭和53年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫測定法」 (第2版) (医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫 間定法」 (第3版) (医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫 間定法」 (第3版) (医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「酵素免疫 間定法」 (第3版) (医学書院、昭和62年 4月)、 同審 Vol. 73(Immunochemical Techniques(Part B))、 同審 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part B))、 同審 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part B:Monoclonal Antibodies and General Immunosssay Hethods)、 同審 Vol. 121(Immunochemical Techniques(Part E:Monoclonal Antibodies and General Immunosssay Hethods))、 同審 Vol. 121(Immunochemical Techniques(Part E:Monoclonal Antibodies))、以上、アカデミックプレス社発行)等を参照することができる。

25

WO 02/14513

206

PCT/JP01/06899

## (4) GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたは その塩に対する抗体を用いる診断方法

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体は、生体内におけるGPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の機能を抑削することができるので、例えば、例えば、注意欠陥障害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の治療・予防剤として使用することができる。

r)

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体は、疾病、例えば、注意欠陥確害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症の診断に用いることができる。また、その抗体を用いて、GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはオルコレブシーまたはその塩を定量できるほか、組織染色等による協出を行うこともできる。これらの目的には、抗体分子そのものを用いてもよく、また、抗体分子の下(ab'),、下ab'、 あるいは下ab 画分を用いてもよく、また、抗体分子の下(ab'),、下ab'、 かるいは下ab 画分を用いてもよい。抗体はモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒトボ体、とトボ体、遺伝子工学的に作製されたヒト抗体でも構わない。ヒト抗体は、ヒトミエローマ細胞を用いた細胞器合法やヒトイムログロブリン遺伝子を導入されたマウスに免疫し、そのマウスの免疫担当新胞をミエローマ細胞と細胞を含することにより作製できる(K. Tomizuka et. Al. Proc. Natl. Acad. Sci. 97, 722-727, 2000)。遠伝子工学的に作製された

12

GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩に対する抗体を用いるGPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩金はは、特に削限されるべきものではなく、被測定液中の抗原量 (例えば、GPR14 (SENR) またはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩の量) に対応した抗体、抗原もしくは抗体-抗原複合体の量を化学的または物理的年段により検出し、これを既知量の抗原を含む環準液を用いて作毀した環準曲線より算出する測定法であれば、いずれの測定法を用いてもよい。例えば、ネフロメトリー、競合法、イムノメトリック法およびサンドイッチはが好適に用いられる。これら個々の免疫学的測定法を基別の定出方法に適用

56

ヒト抗体には、V+領域とV<sub>と</sub>領域を架橋した単鎖抗体も含まれる。

ಜ

WO 02/14513 PCT/JP01/06899

207

するにあたっては、特別の条件、操作等の設定は必要とされない。それぞれの方 生における通常の条件、操作法に当業者の通常の技術的配慮を加えて本発明のポ

リペプチドの測定系を構築すればよい。これらの一般的な技術手段の詳細につい

ては、総耽、成審等を参照することができる。

Ġ

例えば、入江・寛福「ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和49年発行)、 入江 寛福「徳ラジオイムノアッセイ」(講談社、昭和54年発行)、石川栄治 ら福「薛森免疫測定法」(医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「薛素免疫測定法」(第2版)(医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「薛素免疫測定法」(第3版)(医学書院、昭和57年発行)、石川栄治ら編「薛素免疫測定法」(第3版)(医学書院、昭和62年発行)、「Methods in ENZYMOLOGY」 Vol. 70(Immunochemical Techniques(Part A))、同番 Vol. 73(Immunochemical Techniques(Part B))、同番 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part B))、同番 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part B))、同番 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part B)、同者 Vol. 74(Immunochemical Techniques(Part E:Wönoclonal Antibodies and General Immunoassay Methods)、同番 Vol. 121(Immunochemical Techniques(Part I:Hybridoma Technology and Monoclonal Antibodies))(以上、アカデミックプレス社発行)等を参照することができる。

2

(5) 本発明のポリペプチドに関連した遺伝子診断方法

20

2

本発明のポリペプチドをコードするDNA (プロモーター領域、エキソン、イントロンを含む) またはmRNAの性状に関する情報は、それらの異常(遺伝子異常)が見出された場合、例えば注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖に関連した膝DNAまたは膝mRNAの損傷、突然寒臭、発現低下、コピー散の増加、発現過多等の異常を検出することを具現化することになるので、遺伝子診断を行う際に有用である。mRNAに関してはスプライスバリアントの発現増加や低下、或いはmRNAエディティング (C. M. Niswender et. Al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 861, 38-48, 1998) による変異導入も考慮される。また染色体上の単位に関する情報は本発明のDNAが関与する遺伝病の研究にも利用できる。本発明のポリペプチドをコードするDNAを用いる上記の遺伝子診断は、例えば、自体公知のノーザンハイブリダイゼーションやPCRーSSCP法 (グノミックス (Gonomics), 第5巻,874~879頁(1

22

WO 02/14513

208

PCT/JP01/06899

989年)、プロシージングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Art ンシイズ・オブ・ユーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) , 第86巻、2766~2770頁 (1989年)、DNAマイクロアレイ (サイエンス (Scienco), 第270卷, 467~470頁 (1995年)、東いはその他の方法 (実験医学18巻14号、1894-1906頁、2000年)等により実施することができる。上記のいずれかの手法により該遺伝子の発現増加或いは低下、DNAの突然変異が検出された場合は、各種疾病、とりわけ注意欠陥障害、ナルコレブシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に関して福り易いとか、注意欠陥障害、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に関して福り易いとか、注意欠陥障害、

ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症である可能性があい、等の診断を行うことができる。

2

特に近年、疾患関連遺伝子を探索する上で非常に重要なツールとしてSNPs (single nucleotide polymorphisms、一塩基多型)と呼ばれる多型マーカーが登場し、疾患へのなり易さ(なり離さ)を規定していたり、薬剤に対する応答性の違い・副作用の違いにも影響するものとしてにわかに注目を集めている。SNPsのタイピング社としては、その具体的な目的に応じて、直接塩基配列次定法Invader法、Sniper法、MALDI-TUF/MS法、オリゴSNPチップ法などが挙げられる(実験医学18巻12号、2000年)。

5

こうした手法により見出された本発明のタンパク質をコードするDNA(プロモーター領域、エキソン、イントロンを含む)に存在するSNPsは、それ自体単独で、或いは他の遠伝子上のSNPsや本発明のDNAと併せて解析することにより、注意欠陥障害、ナルコレブシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症に対する罹りやすさの判定や発症時期の予測。或いは注意欠陥障害、ナルコレブシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断に有用であルコレブシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断に有用であ

ន

## (6) GPR14 (SENR) に関連した遺伝子診断法

53

GPR14(SENR)(例えば、本発明の配列番号:3または配列番号:1で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質をコードするDNA(プロモ

ーエスエー (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America),第86巻,2766~2770頁(1989年)、 DN Aマイクロアレイ (サイエンス (Science) , 第270巻, 467~470 たは散mRNAの損傷、突然変異、発現低下、コピー数の増加、発現過多等の異 48, 1998) による変異導入も考慮される。また染色体上の座位に関する情報は本 列)を含有するタンパク質をコードするDNAを用いる上記の遺伝子診断は、例 ミックス (Genomics) , 第5巻, 814~819頁 (1989年)、プロシージ ングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンシイズ・オブ・ロ 906頁、2000年)等により実施することができる。上配のいずれかの手法 安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症である可能性が高い、等の診断を行 ーター領域、エキソン、イントロンを含む)またはmRNAの性状に関する情報 は、それらの異常(遺伝子異常)が見出された場合、例えば注意欠陥障害、ナル うつ、不限、精神分裂症もしくは恐怖に関連した豚DNAま 常を検出することを具現化することになるので、遺伝子診断を行う際に有用であ る。mRNAに関してはスプライスパリアントの発現増加や低下、或いはmRN Aエディティング (C. M. Niswender et. Al. Ann. N. Y. Acad. Sci. 861, 38-(例えば、本発明の配列番号:3または配列番号:11で装されるアミノ酸配 頁 (1995年)、或いはその他の方法 (実験医学18巻14号、1894-1 各種疾病、とりわけ注意欠陥障害、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分 製症もしくは恐怖症に関して罹り易いとか、注意欠陥障害、ナルコレプシー、不 発明のDNAが関与する遺伝病の研究にも利用できる。GPR14 (SENR) えば、自体公知のノーザンハイブリダイゼーションやPCR-SSCP法(ゲノ により核連伝子の発現増加或いは低下、DNAの突然変異が検出された場合は、

3

2

また、GPR14 (SENR) (例えば、本発明の配列番号: 3または配列番 号:11で表されるアミノ酸配列)を含有するタンパク質をコードするDNA (プロモーター倒板、エキソン、イントロンを含む) に存在するSNPsは、そ れ自体単独で、或いは他の遺伝子上のSNPsや本発列のDNAと併せて解析す

92

ន

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

ることにより、注意欠陥障害、ナルコレブシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症 もしくは恐怖症に対する罹りやすさの判定や発症時期の予測、或いは注意欠陥障 **沓、ナルコレプシー、不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断に有** 

UPAC-1UB Commission on Biochemical Nomenclature による略号ある ミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すもの いは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またア 本明細幕および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、

B

G

デオキシリボ核酸 DNA 2 : 柏楠的デオキシリボ核酸 c DNA

アデニン 4

チャン

: グアニン ・シャシン ပ ပ

91

: チャンせたロシトシン ≻

: チェン、シトシン、アゲニン虫たはグアニン z

:アデニンまたはグアニン Ж : シトシンまたはアゲニン Σ

: チミンまたはアデニン ≽

2

: シトシンまたは グアニン

S

:リボ核酸 RNA

メッセンジャーリボ核酸 mRNA デオキシアデノシン三リン酸

dATP

92

: デオキシチミジンニリン酸 dTTP

: デオキシグアノシン三リン酸 dGTP

ゲオキシシチジンニリン酸 ACTP

: アゲノシンニリン数 ATP :エチフンジアミン四酢酸 EDTA

-	£18F1/70 OM	PCT/JP01/06899	£1\$F1/70 OM	PCT/JP01/nic899
		211		212
	SDS	:ドデシル硫酸ナトリウム	Bom	・ベンジアオキシメテル
	TFA	: トリフルオロ酢酸	NMP	:NIメチルピロリドン
	EIA	: エンザイムイムノアッセイ	PAM	:フェニルアセトアミドメチル
	Glykking	. NUSA .	また、本門	また、本明細铅中で繁用される置換基、保護基および試集を下記の配号で設記
ıs.	Alasth	: アラニン	5 75.	
	V a 1またはV	: xy>	Tost	Tos:p-トルエンスルフォニル
	Leughti	、	HONB	HONB:N-ヒドロキシー5-ノルボルネンー2,3-ジカルボキシイミド
	IleまたはI	: インロイシン	Bz1:	B z 1:ベンジル
	Serkhits	: セリン	バイン: 2	2:ベンジルオキシカルボニル
10	ThrまたはT	・ メレギコン	10 Br-Z	:21ブロモベンジルオキシカルボニル
	Cystatic	: シメゲイン	C1-Z	:2-クロルベンジルオキシカルボニル
	Me terum	: メチオーン	Boc: t	<b>t ープチルオキシカルボニル</b>
	Glustre	:グルタミン酸	HOB t	HOBt:1-ヒドロキシベンズトリアゾール
	Aspetto	: アスパラギン酸	DCC:	DCC:N, N'ージシクロヘキシアカルボジイミド
15	Lyskhtk	· ラジン・	16 TFA:	TFA:トリフルオロ酢酸
	Arstruk	・アルギニン	Fmос	Fmoc: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
	HisまたはH	: ヒスチジン	DNP:	DNP:ジニトロフェニル
	PheまたはF	: フェニルアラニン	B u m :	Bum:ターシャリーブトキシメチル
	Tyrthuy	: チョッン	Trt:	Trt:トリチル
20	Trptthw	: トリプトファン	20 MeB 2	MeBzl:4ーメチルベンジル
	ProまたはP	:プロリン	CHO:ホルミル	ホルミル
	Asn张允はN	・アスパラギン	: WMN	NMP:Nーメチルピロリドン
	Glnscho	: ガルサミン	OcHe	OcHex:シクロヘキシルエステル
	p G I, u	:ピログルタミン酸	本願明細	本願明細審の配列妻の配列番号は、以下の配列を示す。
25	Me	:メチル甚	25 (配列番号:1)	F: 1]
	ī Ţ	: エチル苺	ブタSEN	プタSENRリガンドペプチド (ブタリガンド1) のアミノ酸配列を示す。
	Вu	:プチル基	(配列番号:2)	r: 2)
	Ph	:フェニル芸	TASEN	プタSENRリガンドペプチド(ブタリガンド2)のアミノ酸配列を示す。
	ТC	: チアゾリジンー4 (R) ーカルボキサミド基	(配列番号:3)	F: 3]

PCT/JP01/06899 WO 02/14513

213

ラットSENRタンパク質のアミノ酸配列を示す。

プタSENRリガンド前駆体タンパク質cDNAの全塩基配列を示す。

(配列番号:5)

プタSENRリガンド前駆体タンパク質cDNAの全塩基配列を示す。 9

配列番号:6]

プタSENRリガンド前駆体タンパク質cDNAの全塩基配列を示す。

配列番号:7]

プタSENRリガンド前駆体タンパク質の金アミノ酸配列を示す。

配列番号:8]

2

プタSENRリガンド前駆体タンパク質の全アミノ酸配列を示す。

配列番号:9]

ウシSENRリガンドペプチドのアミノ酸配列を示す。

配列番号:10]

ヒトSENRリガンドポリペブチド (ヒトurotensin II) のアミノ酸配列を示す。 2

[配列番号: 1.1]

ヒトSENRタンパク質の金アミノ酸配列を示す。

[配列番号:12]

配列番号:2(プタリガンド2)のDNA配列を示す。

[配列番号:13] 8 配列番号:9(ウシリガンド)のDNA配列を示す。

配列番号: 14]

ウシSENRリガンド前駆体タンパク質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号:15]

ウシSENRリガンド前駆体タンパク質cDNAの金塩基配列を示す。 22

配列番号:16]

ラットurotensin II like peptide前駆体蛋白質cDNAの全塩基配列を示す。 [配列番号: 17]

ラットurotensin II like peptide前隔体蛋白質の全アミノ酸配列を示す。

WO 02/14513

214

PCT/JP01/06899

[配列番号:18]

ラットurotensin II like peptide-1のアミノ酸配列を示す。

配列番号:19]

ラットurotensin II like peptide-2のアミノ酸配列を示す。

[配列番号:20]

w

配列番号:18 (ラットurotensin II like peptide-1) のDNA配列を示す。

**配列番号:21**]

配列番号:19(ラットurotensin II like peptide-2)のDNA配列を示す。

配列番号:22]

マウスurotensin II like peptide前駆体蛋白質cDNAの全塩基配列を示す。

配列番号:23]

2

マウスurotensin II like peptide前駆体蛋白質の全アミノ酸配列を示す。

[配列番号:24]

マウスurotensin II like peptideのアミノ酸配列を示す。

[配列番号:25] 5 配列番号:24(マウスurotensin II like peptide)のDNA配列を示す。

[配列番号:26]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるラットurotensin II like peptide

の収熱ペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号:27]

8

前嘅体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるラットurotensin II like peptide

の成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。

[配列番号:28]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるマウスurotensin II like peptide

の成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。 22

(配列番号:29]

前駆体蛋白質のアミノ酸配列から推定されるマウスurotensin II like peptide

の成熟ペプチドのアミノ酸配列を示す。

(配列番号:30)

W0 02/14513 PCT/JP01/06899

215

配列番号:26(ラットurotensin II like peptideの成熟ペプチド)のDNA配

[配列番号:31]

配列番号:27(ラットurotensin II like peptideの成熟ペプチド)のDNA配

列を示す。

Ċ

[配列番号:32]

配列番号:28(マウスurotensin II like peptideの成熟ペプチド)のDNA配

[配列番号:33]

列を示す。

10 配列番号:29 (マウスurotensin II like peptideの成熟ペプチド) のDNA配

(配列番号:34)

ヒトSENRリガンド (配列番号:10) のDNA配列を示す。

15 以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

下記参考例においてマススペクトル (MS) は以下の条件により測定した。

**測定機器:マイクロマス社 プラットホーム II** 

イオン化法: 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical

20 Ionization: APCI)または電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization: ESI)

1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]キノ

リンー4ーイバアミン

N-ベンジルビロリドン(1.8g, 10.4mmol)をクロロホルム4mlに溶解し、オキツ塩化リン(1.8g, 11.7mmol)を加えて蜪温で30分撹拌した。4ープロモー2ーシ

22

型化アベルSg. 11.7mmのJを加えて当過で30分投件した。4ープロモーューアアノアニリン(2.0g, 10mmoJ)を加えて3時間加熱遠流した。反応液を米水にあけ、20%水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。クロロホルムにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。域圧凝結後、残留物をニトロベンゼン10mlに溶かし、塩化亜鉛2gを加えて160℃で3時間加熱した。反応液に2

WO 02/14513

216

PCT/JP01/06899

0%本酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで結繰後、減圧濃箱し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g, 酢酸エチルヘキサン=1/2)に付した。目的画分を減圧凝縮し残留物にエタノールを加えて沉顕物を遮取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧結集して表題化合物(1.2g, 3.4mmol)を得た。

1H-NMR (DMSO-4,) 5:2.86 (2H, t, J=8.0Hz), 3.41 (2H, t, J=8.0Hz), 4.59 (2H, s), 7.24-7.33 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 8.12 (1H, d, J=2.2Hz).

c

Mass (ESI+); 354 (M+H), 356

参共例2

10 1ーペンジルー6ー (4ーメチルフェニル) -2,3ージとドロー1Hーピロロ [2,3-b]キノリンー4ーイルアミン

1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hービロロ[2, 3ーb]キノリンー4ーイルアミン(70mg, 0.2mmol)をトルエン0.5mlに懸濁し、Pd(Ph,P), (6mg)と2M炭酸ナトリウム水溶液0.2ml、4ーメチルフェニルボロン酸(30mg)のエタノール(0.25ml)溶液を加え90℃で16時間反応した。反応液に水上酢酸エデルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧澄縮し終留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ペキサン=1/2)に付した。目的面分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を遮取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(15mg)を得た。

12

20 'H-NMR (CDCl.),  $\delta$  : 2.41(3H, s), 2.92 (2H, t, J=8.0Hz), 3.50 (2H, t, J=8.0Hz), 4.75 (2H, s), 7.24-7.38 (7H, m), 7.57 (2H, d), 7.69 (3H, m).

Mass (ESI+); 366 (M+H)

海包3

1ーペンジルー6ー(3ーチエニル)-2,3-ジヒドロー1Hーピロロ[2,3-b]キ

25 ノリンー4ーイルアミン 塩酸塩

1ーペンジルー6ープロモー2,3ージとドロー1Hービロロ[2,3ーb]キノリンー4ーイルアミン(140mg,0.4mmol)をトルエン1mlに懸濁し、Pd(Ph<sub>9</sub>P<sub>1</sub>(12mg)と2M炭酸ナトリウム木溶液0.4ml、3ーチオフェンボロン酸(56mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90℃で1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エエタノール(0.5ml)溶液を加え90℃で1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エ

PCT/JP01/06899

217

チルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残 留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサ ン=1/2)に付した。目的函分を濃箱後エタノール中塩酸を加えて沈殿物を濾取し た。沈殿物をエタノールで祐浄後、域圧乾燥して表題化合物(62mg)を得た。

'H-NMR (DMSO-d,) 6:3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.73 (2H, t, J=8.0Hz), 4.92 (2H, s), 7.40 (5H, bs), 7.70-7.88 (3H, m), 8.02-8.09 (2H, m), 8.54 (1H, s).

s

Mass (ESI+); 358 (M+H)

2

N-ペンジル・1 ーベンジルー 6 ープロモー2,3ージヒドロー 1 Hーピロロ[2,3-b]キ ノンソーターイラアミン

ノリンー4ーイルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、 2 -tert ブチルイミノー2ージエチルアミノー1,3ージメチルバーヒドロー1,3,2 -ジアザホスホリン0.24mlおよびベンジルプロミ ド0.095mlを加え 8 0 ℃で 1 時 別反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分波後有機層を水洗し無水硫酸ナ 1ーペンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]キ :0x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(44mg)を得た。 H-NMR (CDCl.) b: 3.13(2H, t, J=8.0Hz), 3.54 (2H, t, J=8.0Hz), 4.72 (2H, s), トリウムで乾燥後、減圧濃縮し浸留物を分取HPLC(YMC CombiPrep ODS, 1.82 (2H, 8), 7.22-7.37 (10H, m), 7.50 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz), 8.00 (1H, d, J=2.0Hz).

9

12

Mass (ESI+); 444 (M+H), 446

8

都地包5

22

N,N・ジベンジル・1 - ベンジル- 6 - ブロモー2,3-ジヒドロ- 1 H-ピロロ [2,3-5]キノリンー4ーイルアミン

ノリソー4ーイルアミン(10mg, 0.2mmol)をジメテルホルムアミド1m1に溶解し、 2 - tert プチルイミノー 2 - ジエチルアミノー1,3 - ジメチルパーヒドロー1,3,2 ージアザホスホリン0.24mlおよびペンジルブロミ ド0.095mlを加え 8 0 ℃で 1 時 **羽反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナ** 1ーペンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]キ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

218

20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(32mg)を得た。 H-NMR (CDCl.) 8: 2.61(2H, t, J=8.0Hz), 3.49 (2H, t, J=8.0Hz), 4.27 (4H, s), トリウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物を分取HPLC(YMC CombiPrep ODS, 4.99 (2H, s), 7.17-7.38 (15H, m), 7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.97 (1H, d,

J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz).

ŝ

Mass (ESI+); 534 (M+H), 536

N-アリル(allyl)- 1 ーベンジルー6 ープロモー2,3ージヒドロー 1 Hーピロロ[2,3b]キノリソー4ーイバアミソ

2

反応した。反応波に木と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナト ノリンー4ーイルアミン(Tomg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1miに溶解し、 2 - tert・プチルイミノー2ージエチルアミノー1,3ージメチルパーヒドロー1,3,2 -ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルブロミド0.07mlを加え80℃で1時間 1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hービロロ[2, 3ーb]キ

H-NMR (CDCl,) 6: 3.23(2H, t, J=8.0Hz), 3.62 (2H, t, J=8.0Hz), 4.07 (2H, bs), **30x50mm)にて精製した。目的函分を減圧乾燥して表題化合物(26mg)を得た。** 4.83 (2H, 8), 5.12-5.24 (2H, m), 5.91-6.00 (1H, m), 7.35 (6H, bs), 7.44 (1H, dd, リウムで乾燥後、域圧濃縮し残留物を分取HPLC(YMC CombiPrep ODS, J=8.8, 2.0Hz), 7.61 (1H, d, J=8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 394 (M+H), 396 ಜ

N,N-ジアリル(diallyl)-1 ーペンジルー6 ープロモー2,3ージヒドロー 1 Hーピロ ロ[2,3-b]キノリンー4ーイルアミン

反応した。反応彼に水と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナト ノリンー4ーイルアミン(70mg, 0.2mmol)をジメチルホルムアミド1mlに溶解し、 2 - tert-プチルイミノー2ージエチルアミノー1,3ージメチルパーヒドロー1,3,2 -ジアザホスホリン0.24mlおよびアリルプロミド0.07mlを加え80℃で1時間 1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]キ リウムで乾燥後、域圧蔵櫛し残留物を分取HPLC(YMC CombiPrep ODS,

VVO 02/14513 PCT/JP01/06899

13

20x50mm)にて精製した。目的画分を減圧乾燥して表題化合物(12mg)を得た。 'H-NMR (CDCL) δ: 3.20 (2H, t, J=8.0Hz), 3.70 (2H, t, J=8.0Hz), 3.88 (4H, d), 5.01 (2H, s), 5.20-5.29 (4H, m), 5.68-5.89 (2H, m), 7.36 (5H, bs), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.90 (1H, d, J=9.0Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0Hz).

Mass (ESI+); 434 (M+H), 436

S

お図り

N-メチル・1 ーベンジルー 6 ープロモー2,3ージと ドロー 1 Hービロロ[2,3-b]キノリンー 4 ーイルアミン

1ーベンジルー6ープロモー2、3ージとドロー1Hーピロロ[2,3ーb]キノリンー4ーイルアミン(50mg)をジメチルホルムアミド0.5mlに溶解し、ジイソプロビルエチルアミン0.05mlおよびヨウ化メチル0.5mlを加え室温で40時間反応した。反応液を並圧激精し残留物を分取HPLC (YMC CombiPrep ODS,20x50mm)にて精製した。目的面分を減圧乾燥して表題化合物(8mg)を得た。iH-NMR (CDC!) 5:3.19 (3H, s), 3.39 (2H, t, J=8.0Hz), 3.66 (2H, t, J=8.0Hz),

2

4.81 (2H, s), 7.28-7.57 (7H, m), 7.97 (1H, s).

15

Mass (ESI+); 368 (M+H), 370

\* 地区 3

2

N,N-ジメチル・1 ーペンジルー 6 ープロモー2,3ージヒドロー 1 Hーピロロ[2,3-b] キノリンー4 ーイルアミン

1ーベンジルー6ープロモー2、3ージとドロー1Hーピロロ[2,3-b]キ ノリンー4ーイルアミン(50mg)をジメチルホルムアミド0.5mlに溶解し、ジイン プロピルエチルアミン0.05mlはよびヨウ化メチルの5mlを加え室温で40時間反応 した。反応液を域圧激縮し残留物を分取HPLC(YMC CombiPrep ODS, 20x50mm)にて精製した。目的両分を成圧乾燥して表图化合物(5mg)を得た。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5:3.14 (6H, 8), 3.37 (2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz), 4.94 (2H, 8), 7.38 (5H, bs), 7.67 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.77 (1H, d, J=9.0Hz), 7.95 (1H, d, J=2.0Hz).

25

Mass (ESI+); 382 (M+H), 384

8點例10

WO 02/14513

220

PCT/JP01/06899

6ープロモー1 - (4ーフルオロベンジル) - 2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3-b]キノリン-4-イルアミン

木素化ナトリウム (60%ミネラルオイル隠濁液) (440mg) のN.N.ジメテルホルムアミド (10ml) 懸濁液に2ーピロリドン (0.76ml) を加え、 室温で15分積枠後、4ーフルオロペンジルプロミド (1.37ml) を加えた。 反応混合物を室温で15時間境枠後、木を加えジェチルエーテルで抽出した。抽 出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネンウムで乾燥後、減圧下濃箱した。 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (nーヘキサン階級エチル=1/ 2)で精製し1ー (4ーフルオロペンジル) -2ーピロリドン (1.28g) を

S

得た。 ・ 1 - (4ーフルオロベンジル) -2-ピロリドン (600mg) のクロロホル

2

ム (3ml) 溶液にオキン塩化リン (0.30ml) を加え寒電で30分税枠後、2ーアミノー5ープロモベングニトリル (583mg) を加えた。反応商合物を3時間加熱遠流後、米水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、成圧下凝ねして5ープロモー2ー { (1 - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ピロリジニリデン) アミノ | ベングニトリル (1.01g) を得た。 望茶雰囲気下、5 - プロモー2ー { (1 - (4 - フルオロベンジン) マンプリテンプ ベングニトリル (1.01g) のテトラヒドロフラフロリジニリデン) アミノ | ベングニトリル (1.01g) のテトラヒドロフラン (8ml) ※36メームのアごが加した。回想で指揮下、14 + カムシブルアル

. 5

(8 ml) 溶液を-40℃に冷却した。同塩で撹拌下、リチウムジイソブルピルアミド (2. 0 M ヘブタン/テトラヒドロフラン/エチルペンゼン溶液; 1. 63 ml) を摘下した。反応液を徐々に窒温まで昇湿し、1時間撹拌した。反応液に米木を加え、群酸エチルで抽出した。抽出液を協和食塩木で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下激縮した。得られた残剤をシリカゲルクロマトグラップ・ルーペキサン配砂エチル=2/1)で増削し海頭化合物 (3.4.7 mg) を得

ន

フィ(nーへキサン酢酸エチル= 2/1)で精製し表題化合物(3 4 7 mg)を得た。 た。 'H-NMR (DMSO-d<sub>a</sub>) 6:2.86 (2H,t, J=8.0Hz), 3.42 (2H,t, J=8.0Hz), 4.58 (2H,s), 7.14 (2H,d, J=8.8Hz), 7.29-7.46 (4H,m), 8.13 (1H,d, J=2.2Hz)

22

Mass (APCI+); 372 (M+H), 374

PCT/JP01/06899

122

6ープロモー1-(2ーフェネチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-)キノリン-4-イルアミン塩酸塩

2

2) で精製し1 — (2ーフェネチル) ー2ーピロリドン (0. 438g) を得た。
1 — (2ーフェネチル) ー2ーピロリドン (438mg) のクロロホルム (3ml) 溶液にオキシ塩化リン (0. 23ml) を加え窓温で3の分積样後、2ーアミノー5ープロモベンゾニトリル (435mg) を加えた。反応混合物を3時間加熱選高後、米水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃粘して5ープロモー2ー ((1 — (2ーフェオチル) ー2ーピロリジニリデン) アミノ) ベンゾニトリル (736mg) を得た。

15

選索雰囲気下、5ープロモー2ー ( (1 — (2ーフェネチル) ー2ーピロリジニリデン) アミノ / ベンゾニトリル (736 mg) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を一40℃に冷却した。同塩で携件下、リチウムジイソブルビルアミド (2.0 M〜ブタン/テトラヒドロフラン/エチルペンゼン溶液; 1.20 ml) を滴下した。反応液を徐々に煮塩まで昇塩し、1時間境件した。反応液に米水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下激箱した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィウムで乾燥後、減圧下激箱した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(nーヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液

20

ន

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>2</sub>) δ: 2.80-3.00 (2H, m), 3.15-3:30 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=8.0Hz), 3.93 (2H, t, J=8.0Hz), 7.15-7.45 (5H, m), 7.75-7.90 (2H, m), 8.39 (1H,

で処理して我題化合物(254mg)を得た。

32

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

222

3.据经12

6 - プロモー1 - (3 - ビリジニルメチル) - 2,3 - ジヒドロー 1 H - ピロロ[2,3 - b]キノリン-4 - イルアミン2複数塩

水葉化ナトリウム (60%ミネラルオイル竪道後) (880mg) のN,N・ジメケルホルムアミド (10ml) 竪道後に2ーピロリドン (0.76ml) を加え、 監備で15分積件後、3ー (クロロメチル) ビリジン塩酸塩 (1.80g) を加えた。反応混合物を登[415時間損件後、水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を包和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグキシウムで乾燥後、竣圧下濃縮した。得られた幾倍を4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して1ー (3ーピリジニルメチ

a

ル) ー2ーピロリドン塩酸塩 (2.02g) を得た。

으

1-(3-ピリジニルメチル) -2-ピロリドン塩酸塩 (600mg) のクロロホルム (3ml) 溶液にオキン塩化リン (0.31ml) を加え塩塩で30分撹 件後、2-アミノー5-プロモベンゾニトリル (530mg) を加えた。反応協合物を3時間加熱遺流後、米木を加えた。更に20%木酸化ナトリウム木溶液を加えた。かに20%木酸化ナトリウム木溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃箱して5-プロモー2- { (1-(3-ピリジニルメチル) -2-ピロリジニリデン) アミノ ペンゾニトリル (736mg)

15

窒素雰囲気下、5ープロモー2ー { (1ー (3ービリジニルメチル) -2ーピロリジニリデン) アミノ | ベンゾニトリル (940mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を-40℃に冷却した。同温で撹拌下、リテウムジインブルビルアミド (2. 0Mベブタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液:1. 99ml) を滴下した。反応液を徐々に窒電まで昇進し、1時回境件した。反応液 (米水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下淤箱した。 神田液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下淤箱した。 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (nーへキサン/前酸エチル=2/1) で精製し、更に4 規定塩酸耐酸エチル溶液で必塑して表図化合物 (198mg) を得た。

22

'H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) δ : 3.00 (2H, t, J=8.0Hz), 3.79 (2H, t, J=8.0Hz), 5.28
 (2H, s), 7.56 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=8.0Hz), 7.90-8.10 (2H, m), 8.46 (1H, s),

8.54 (1H, d, J=8.0Hz), 8.85 (1H, d, J=5.8Hz), 9.05 (1H, s)

Mass (APCI+); 355 (M+H), 357

华国1

1ーベンジルー6ーフルオロー2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]キ

5 ノリンー4ーイルアミン塩酸塩

1ーペンジルー2ーピロリドン (0.84ml)のクロロホルム (3ml) 容液にオキン塩化リン (0.51ml)を加え室温で30分茂枠後、2ーアミノー5ーフルオロペンゾニトリル (0.65ml)を加えた。反応混合物を3時間加熱 遠流後、米水を加えた。更に20%木酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで管 保後、域圧下凝縮して5ーフルオロー2ー [ (1ーペンジルー2ーピロリジニリデン) アミノ) ペンゾニトリル (1.68g)を得た。

2

5ーフルオロー2~((1ーベンジル-2-ピロリジニリデン)アミノ! ベンゾニトリル

15

(500 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を、一78℃に恰却したへキサメチルジンラザンナトリウム塩 (3.91 ml) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に加えた。同塩で15分類件後、反応液を徐々に一20℃まで昇塩し2時間燃件した。更に40℃まで昇温して15時間脱件後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネンウムで乾燥後、減圧下熱箱した。得られた残産をシリカケルクロマトグラフィ (nーへキサン)酢酸エチル=2/1) で精製し、更に4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して表題化合物 (60 mg) を得た。

2

H-NMR (DMSO-4<sub>4</sub>) 5 : 2.99 (2H, t, J=8.0Hz), 3.72 (2H, t, J=8.0Hz), 4.95 (2H, s), 7.25-7.65 (6H, m), 7.95-8.15 (2H, m)

Mass (APCI+); 294 (M+H)

22

4年四十十

1ーベンジルー7ープロモー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロベング[D][1, 8]ナフチリジンー5ーイルアミン塩酸塩

水葉化ナトリウム(60%ミネラルオイル脳脳液)(440mg) のN,N·ジメ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

224

チルホルムアミド (10ml) 懸濁液に2ーピペリドン (991mg) を加え、 重温で15分類件後、ペンジルブロミド (1.31ml) を加えた。反応混合物を窒温で4時間撹拌後、水を加えジェチルエーテルで抽出した。 抽出液を飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、 減圧下凝縮した。 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (nーヘキサン)解酸エチル=1/1) で精製し1ーペンジルー2ーピベリドン (1.30g) を得た。

s

1ーペンジルー2ーピペリドン (567mg)のクロロホルム (3ml)溶液にオキン塩化リン (0.29ml)加えた。反応混合物を3時間加熱遠流後、米木を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩木で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで結凝後、減圧下激縮して5一プロモー2ー ((1ーペンジルー2ーピペリジニリデン)アミノーペンプニトリル (1.05g)を得た。

2

5 ープロモー2 ー ( (1 ーペンジルー2 ーピペリジニリデン) アミノ) ペンソニトリル (1. 01g) をニトロペンゼン (5 ml) に溶解し、塩化亜鉛 (466 mg) を加えた後、155℃1時間撹拌した。冷却後20%水酸化ナトリウム 水溶液を加えて pH=10とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下離箱した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (nーヘキサン/酢酸エチル=9/1→3/2) で精製し、更に4規定塩酪酢酸エチル溶液で処理して表題化合物 (551mg) を得

12

'H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) δ: 1.85-2.00 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=6.0Hz), 3.10-3.50 (2H, m), 5.12 (2H,s), 7.26-7.45 (6H, m), 7.80 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.54 (1H, d, J=1.8Hz)

20

Mass (APCI+); 368 (M+H), 370

25 参考例15

1ーベンジルー7ープロモー2, 2, 4, 5ーテトラヒドロー1Hーアゼピノ

(2, 3-b]キノリン-6-イルアミン塩酸塩

水紫化ナトリウム (60%ミネラルオイル昭高液) (440mg) のN.N.ジメチルホルムアミド (10ml) 騒溜液にε−カプロラクタム (1.13g) を加え、

225

PCT/JP01/06899

室温で15分別枠後、ペンジルプロミド(1.31ml)を加えた。反応混合物を塩温で4時間撹拌後、水を加えジェチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硝酸マグネシウムで乾燥後、減圧下激縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(n−ヘキサン盾酸エチル=1/1)で精製しN−ペンジルー・-カプロラクタム(1.72g)を得た。

2

Nーペンジルー : ーカプロラクタム (607 mg)のクロロホルム (3 ml) 溶液にオキシ塩化リン (0.29 ml)加えた。反応混合物を3時間加熱還流後、米水を加えた。更に20%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃糖して1ーペンジルー2ー ((4 ープロモー2ーシアノフェニル)イミノ)へキサヒドロー1Hーアゼピン (1.08g)を得た。

9

1ーペンジルー2ー { (4ープロモー2ーシアノフェニル) イミノ) へキサヒドロー1Hーアゼピン (1. 08g) をニトロペンゼン (5ml) に溶解し、塩化面的 (463mg) を加えた後、155℃で1時間様件した。柏坦後を飽わ食塩水水を加えて pH=10とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽わ食塩水で洗浄し、原水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下微箱した。神られた残値をシリカゲルクロマトグラフィ (nーペキサン酢酸エチル=9/1→3/2) で精製し、更に 4規定塩酸酢酸エチル溶液で処理して栽類化合物 (475mg) を得た。1H-NMR (DMSO-4) 5: 1.55-1.85 (4H, m), 2.71 (2H, m), 3.51 (2H, m), 4.94 (2H, a), 7.30-7.50 (5H, m), 7.84 (1H, dd, 3=2.0Hz, 8.8Hz), 8.07 (1H, d, 3=8.8Hz), 8.60 (1H, d, 3=2.0Hz)

12

Mass (APCI+); 382 (M+H), 384

20

2年個16

1ーベンジルー6-(ベンゾフラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1 H~ピロロ[3,9-b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

22

1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージとドロー1.Hービロロ[2, 3ーb]キノリンー4ーイルアミン(140mg, 0.4mmol)をトルエン1mlに帰阖し、Pd(Ph,P), (12mg)と 2M炭酸ナトリウム水溶液0.4ml、ペンゾフランー2ーイルボロン酸(72mg)のキタノール(0.5ml)溶液を加え90℃で16時間反応した。反応液に水

WO 02/14513

226

PCT/JP01/06899

と酢酸エチルを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、域圧 繊緒し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチ ル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃箱後エタノール中塩酸を加えて抗殿物 を濾取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(63mg)を <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>2</sub>) 6:3.01(2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz), 4.95 (2H, s), 7.26-7.74 (12H, m), 7.97 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19 (1H, d, J=8.4Hz), 8.75 (1H, d, J=8.4Hz), 8.19

Mass (ESI+); 392 (M+H)

10 参考例17

1ーペンジルー6ー(3ーアセトアミノフェニル)ー2,3ージヒドロー1Hーピロロ[2,3-b]キノリンー4ーイルアミン 塩酸塩

1ーベンジルー6ープロモー2,3ージとドロー1Hービロロ[2,3ーbjキノリンー4ーイルアミン(140mg,0.4mmol)をトルエン1mlに慰溺し、Pd(Pb,P),(12mg)と2M炭酸ナリウム水溶液0.4ml、3ーアセトアミノフェニルボロン酸(79mg)のエタノール(0.5ml)溶液を加え90℃で1.6時間反応した。反応液に水と酢酸エチルを加え、分液後有機圏を水洗し無水磁酸ナトリウムで乾燥後、減圧液構の改発の変をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g,酢酸エチ液の酸水が2g,4mg

12

ル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を濃縮後エタノール中塩酸を加えて枕殿物 20 を譲取した。沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して衰踞化合物(17mg)を 得た。 'H-NMR (DMSO-d<sub>0</sub>) 5: 2.09 (3H, s), 3:00 (2H, t, J=8.0Hz), 3:73 (2H, t, J=8.0Hz), 4:98 (2H, s), 7:35-7.64 (9H, m), 7:88 (1H, d, J=8.4Hz), 7:99 (2H, bs), 8:01 (1H, d, J=8.4Hz), 8:44 (1H, s).

25 Mass (ESI+); 409 (M+H)

**参** 表 例 1 8

1 — (4 — t o r t ーブチルベンジル) — 6 — ブロモー2,3 — ジヒドロー 1 H ーピロロ[2,3-b] キノリンー 4 — イルアミン 植酸塩

1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージヒドロー1Hーピロロ[2, 3ーb]キ

227

/リンー4ーイルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに器適し、BBr<sub>3</sub> (1.4ml)を衛下した。室温で8時間境件した後、氷水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。域圧酸塩し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6ープロモー2、3ージヒドロー1Hービロロ[2、3-b]キノリンー4ーイルアミン60mgを得た。これをN,N-ジメテルホルムアミド1mlに落解し、2-tert-ブチルイミノー2ージエチルアミノー1,3-ジメチルパーヒドロー1,3,2-ジアザホスポリン 0.088ml,4ーtertーブチルペンジルブロミド 0.060mlを加え、窒温で4 0時間反応した。米水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧凝縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラムのマに、群酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を繊維後エタノール中塩酸を加えて沈環物を適取した。沈殿物をエタノールで高浄後、域圧乾燥して表圀に合物(20mg)を得た。

2

'H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) δ : 1.27 (9H, s), 2.98 (2H, t, J=8.0Hz), 3.73 (2H, t, J=8.0Hz), 4.87 (2H, s), 7.29 (1H, d, J=8.2Hz), 7.42 (1H, d, J=8.2Hz), 7.48 (2H, bs), 7.81 (2H, s), 8.43 (1H, s).

2

Mass (ESI+); 410 (M+H)

2 年 2 日 3

1 - (4-シアノメンジル) -6-プロモー2,3-ジヒドロー1H-ビロロ[2,3-

20 b]キノリン-4-イルアミン 塩酸塩

1ーペンジルー6ープロモー2, 3ージとドロー1Hービロロ[2, 3ーb]キノリンー4ーイルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメタン2mlに慰溺し、BBs,(1.4m)を満下した。 室温で8時間境件した後、氷水を加え、30%木酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。 減圧機箱し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6ープロモー2, 3ージとドロー1Hービロロ[2, 3ーb]キノリンー4ーイルアミン50mgを得た。これをN,N・ジメチルホルムアミド1mlに落解し、2ーtert・ブチルイミノー2ージエチルアミノー1,3ージメチルバーとドロー1,3,2ージアザホスホリン 0.088ml、4ーシアノベンジルプロミド 66mgを加え、室温で40時間反応した。米木と

22

WO 02/14513

228

PCT/JP01/06899

ジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧凝縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を澱箱後エタノール中塩酸を加えて抗酸物を遮取した。 社殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(30mg)

'H-NMR (DMSO-d<sub>a</sub>) 6:3.00 (2H, t, J=8.0Hz), 3.74 (2H, t, J=8.0Hz), 5.06 (2H, s), 7.50-7.62 (4H, m), 7.82-7.90 (6H, m), 8.45 (1H, s).

を得た。

Mass (ESI+); 379 (M+H)

老極20

10 1 - (3, 5-ジメトキシベンジル) - 6 - プロモー2,3-ジヒドロー1 H-ビロロ[2,3-b]キノリンー4-イルアミン 塩酸塩

1ーベンジルー6ープロモー2,3ージとドロー1Hービロロ[2,3ーb]キノリンー4ーイルアミン(350mg,1mmol)をジクロロメタン2mlに帰摘し、BBr<sub>5</sub>(1.4ml)を適下した。室温で8時間撹拌した後、米水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出し

12

リウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンにて抽出した。 域圧積縮し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6 ープロモー2, 3 ージヒドロー1 Hーピロロ[2, 3 ーb]キノリンー4 ーイルアミン50mgを得た。 これをN,N・ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2 ーtert・ブチルイミノー2ージェチルアミノー1,3 -ジメチルパーヒドロー1,3,2 - ジアザホスホリン 0.088ml,

3, 5ージメトキシペンジルプロミド 75mgを加え、盆温で40時間反応した。 米水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥 後、減圧凝格し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的画分を選箱後エタノール中塩酸を加え て沈殿物を遮取した。 沈殿物をエタノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物

8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>a</sub>) 5: 2.98 (2H, t, J=8.0Hz), 3.70-3.74 (8H, m), 6.42-6.54 (3H, m), 7.48 (2H, bs), 7.80 (2H, s), 8.43 (1H, s).

(17mg)を得た。

25

Mass (ESI+); 414 (M+H)

**参考例21** 

PCT/JP01/06899

528

1 — (4ーメトキシベンジル) -6 -ブロモー2,3-ジヒドロー 1 H-ピロロ[3,3-b]キノリソー4-イルアミン 抽酸塩

2

1ーベンジルー6ープロモー2, 3ージとドロー1日ーピロロ[2, 3ーb]キノリンー4ーイルアミン(350mg, 1mmol)をジクロロメケン2mlに粉濁し、BBr<sub>3</sub> (1.4ml)を満下した。 <u>3温で8時間様</u>伴した後、米水を加え、30%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性にし、エタノールを含むジクロロメタンに右曲した。 
並圧緩縮し残留物をジクロロメタンから結晶化して、6ープロモー2, 3ージセドロー1日ーピロロ[2, 3ーb]キノリンー4ーイルアミン50mgを得た。これをN.N・ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2ーtert・ブチルイミノー2ージエチルアミノー1,3ージメチルバーとドロー1,3,2ージアザホスホリン 0.098ml、4ーメトキシベンジルプロミド 0.045mlを加え、金温で4の時間反応した。米水とジクロロメタンを加え、分液後有機層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、液圧透精し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル2g, 酢酸エチル/ヘキサン=1/2)に付した。目的回分を微熔後エタノール中塩酸を加えて比較物を適成した。 
な好かを適取した。 
た数物をエタノールで洗浄後、域圧乾燥して表題化合物

2

'H-NMR (DMSO-d,)  $\delta$ : 2.95 (2H, t, J=8.0Hz), 3.69 (2H, t, J=8.0Hz), 3.75 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (2H, bs), 7.84 (2H, bs), 8.43 (1H, s).

9

20 参考例22

4-(4-フェニル・1-どくラジニル)-1-(2,3,4,6-テトラヒドロ・111-3-ベンメアゼピン・7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

1) 2,2,2-トリフルオロ-1-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1-エタノン

22

2,3,4,5.テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (15g) とトリエチルアミン (51 ml) のテトラヒドロフラン (THF; 100 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸無木物 (31g) を米冷下添加した。反応宿合物を超温で1 5時間撹拌後、1 規定塩酸を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、域圧下溶媒を留去した。 投資をシリカゲルカラムクロマトグラフ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

ィー (ノルマルヘキサン酢酸エチル=4/1)で精製して装題化合物(26g)を得い。

230

'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.95-3.05 (4H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 7.10-7.30 (4H, m) 2) 4-プロモ-1-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン・7-イル]-1.ブタノン

2,2,2.トリフルオロ-1,(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-イル)-1・エタノン (10g) のジクロロメタン (70 ml) 溶液に 4.プロモブチリルクロリド (4.8 ml)、塩化アルミニウム (8.2g) を加え、室道で3時間携件した。反応液を米木に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。 抽出液を飽和食塩木で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン)酢酸エチル=4/1)で精製して装題化合物 (5.9g)を得た。

2

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) · 8 · 2.20·2.40 (2H, m), 2.95·3.10 (4H, m), 3.17 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.65·3.85 (4H, m), 7.20·7.30 (1H, m), 7.75·7.85 (2H,

3) 4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1-(3-(2,2.2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル|-1-ブタノン

16

4プロモ-1-[3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル]-1-ブタノン (100 mg)、1-フェニルピベラジン (0.043 ml)、

8

炭酸カリウム (35 mg)および N.N・ジメチルホルムアミド (DMF; 3 ml) の混合物を8 0 ℃で2時間撹拌した。反応液を木で希釈後、酢酸エチルで抽出した。拍出液を飽和食塩木で洗浄後、無水硫酸マグネジウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ノルマルヘキサン)酢酸エチル=1/3)で精製して表題化合物 (72 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6:1.91-2.05 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.55-2.65 (4H, m), 2.95-3.05 (6H, m), 3.10-3.20 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 6.80-6.95 (3H, m), 7.20-7.30 (3H, m), 7.75-7.85 (2H, m)

92

MS (APCI+): 474 (M+H)

4) 4-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピ

PCT/JP01/06899 WO 02/14513

231

ン・7-イル)-1-ブタノン 3塩酸塩

た。メタノールを減圧下で留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食 1.プタノンを得た。このものを1規定塩化水森酢酸エチル溶液で処理して目的化 トラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン・7-イルト1-プタノン (58 mg) のメタノール (1 ml) 溶液に 1M 炭酸カリウム水溶液 (0.24 ml) を加え室温で1.5時間撹拌し エニル・1-ピペラジニル)-1-(2,3,4,5.テトラヒドロ・1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、域圧下溶媒を留去し、4-(4-7 4-(4-フェニル・1・ピペラジニル)・1-(3-(2,2,2・トリフルオロアセチル)・2,3,4,5・テ 合物 (22 mg) を得た。

S

! H-NMR (DMSO-d<sub>g</sub>) 8:2.00-2.20 (2H, m), 3.10-3.40 (16H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.87 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.27 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80-7.85 (2H, m)

으

MS (APCI+): 3 7 8 (M+H)

参考例22と同様にして以下の化合物を製造した。

**参考例23** 15 4-[4-(1,3-ベンノジオキオール-5-イルメチル)-1・ピペラジニル]-1-(2,3,4,5-テトラ H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8:2.00-2.15 (2H, m), 3.00-3.20 (12H, m); 3.25-3.80 F ドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

(10H, m), 6.07 (2H, s), 6.98 (1H,d, J=8.0 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.27 (1H, m),

7.37 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.75-7.85 (2H, m) 8

MS (ESI+): 436 (M+H)

4-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ ピン・ユーイルト・ユナタノン

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8: 1.55 (4H, m), 2.20-2.60 (12H, m), 2.80-2.30 (8H, m), 1.21 (1H, s), 6.85-7.60 (13H, m) 22

MS (ESI+): 454 (M+H)

4-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼ

WO 02/14513

232

PCT/JP01/06899

ピン-7-イル)-1-ブタノン 3 塩酸塩

'H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8:1.40-1.80 (4H, m), 3.00-3.40 (12H, m), 3.50-4.00 (9H,

m), 7.00-7.80 (13H, m)

MS (ESI+): 454 (M+H)

参考例26

ß

1-(4-[ピス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ピペラジニル}-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ

1H-3-ペンズアゼピン-7-イル) 1-ブタノン

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8:1.80-2.00 (2H, m), 2.25-2.55 (10H, m), 3.90-4.00 (10H, m), 4.18 (1H, s), 6.90-7.00 (4H, m), 7.15 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.25-7.50 (4H, m),

7.50-7.80 (2H, m) 2 MS (ESI+): 504 (M+H)

**参考例27** 

- (4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]-1-ピペラジニル}-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ

3塩酸塩 1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)-1-ブタノン H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) 8:1.90-2.15 (2H, m), 2.60-3.80 (21H, m), 7.10-7.30 (4H, n), 7.37 (1H, d, J=8.4 z), 7.40-7.95 (6H, m) 15

MS (ESI+): 504 (M+H)

参考例28

**!.(4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ** 

アゼピン・1-イル)・1-ブタノン 2 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5:1.80-2.00 (2H, m), 2.30-2.55 (10H, m), 2.85-3.00

10H, m), 3.45 (2H, s), 7.10-7.30 (6H, m), 7.65-7.75 (2H, m)

MS (ESI+): 426 (M+H)

数特例29

4-{4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル}-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズ 22

H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) 5:1.95-2.10 (2H, m), 3.00-3.95 (20H, m), 4.20-4.40 (2H, アゼピン・ハイル)・1・ブタノン 3塩酸塩

n), 7.38 (1H, d, J=8.4Hz), 7.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76-7.85 (2H, m)

233

PCT/JP01/06895

MS (APCI+): 426 (M+H)

参考例30

4-{4-(1-ナフチルメチル)-1-ピペラジニル)-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼピン-3-イル)-1-ブタノン

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) 5:1.85-2.00 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.35-2.60 (8H, m), 2.80-3.00 (10H, m), 3.88 (2H, s), 7.14-7.19 (1H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.65-7.90 (4H, m), 8.25-8.35 (1H, m)

2

MS (APCI+): 442 (M+H)

参考例31

10 4-(4-(1-ナフチルメチル)-1-ピペラジニル/-1-(8,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズ

アゼピン・アイル)・1・プタノン 3 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>q</sub>) δ: 1.90-2.10 (2H, m), 3.00-4.00 (22H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.50-7.70 (2H, m), 7.75-8.15 (6H, m), 8.35-8.45 (1H, m)

MS (APCI+): 442 (M+H)

参考例32

15

N-{2-(4・ベンジルビペラジン・1・イル)エチル}-2,3,4,6-テトラヒドロ・1H-3-ベンズ

アゼピン-7-カルボキサミド 3塩酸塩

1) 1,2,4,6-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-カルボアルデヒド

無水酢酸 (18m1) を辛酸 (64m1) に添加し、塩塩で1時間慢拌した。この電合物に 2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン (9.5g) の酢酸エチル(5m1) を米冷下滴下注入した。塩塩で30分機件後,溶媒を刻圧下濃増した。

2

(5)加丁)なが出げていた。 単偏に3.0分が計段、倍減を約11年を終日にた。 接債に群段エチルと鉛和質曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。 抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮して衰弱化合物 (9.37g)を得た。

25 'H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85-3.00 (4H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 7.10-7.20 (4H, m), 8.15 (1H, s)

2) 7.アセチル.1.2,4,5.テトラヒドロ-3H-3.ペンメアゼピン-3.カルボアルデヒド1,2,4,5.テトラヒドロ-3H-3.ペンズアゼピン-3.カルボアルデヒド (4.50g) とアセテルクロリド (2.01m1) のジクロロエタン (2.5m1) 溶液に塩化アルミ

W0 02/14513

234

PCT/JP01/06899

ニウム (12.0g) を加えた。反応混合物を窓園で15時間攪拌後、氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を放圧下濃粕した。残産をシリカゲルカラムクロマトグラフィー酢酸エチル)で精製して衰魁化合物 (3.56 g)を得た。

- H-NMR (CDCl<sub>2</sub>) 5.2.60 (3H, s), 2.90-3.05 (4H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.20-7.30 (1H, m), 7.50-7.80 (2H, m), 8.16 (1H, s)
- 3) 3-ホルミル-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼピン-7-カルボン酸

水酸化ナトリウム(4.78g)の水溶液(70m1)を7.アセチル-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ペンズアゼピン-3-カルボアルデヒド(3.24g)のジオキサン(50

2

m1) 溶液を加えた後、臭素 (2.31m1) を米冷下滴下した。反応混合物を米冷下30分機件後、アセトンを加えて反応を停止した。溶媒を減圧下濃鉛後、水屑を酢酸エチルで抽出し、抽出液に5規定塩酸を加えた。析出した結晶をろ取し、水、エーテルで順次洗浄して栽留化合物 (2.11 別を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-4<sub>6</sub>) 6:2.85-3.00 (4H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 7.32 (1H, dd,

15 J=2.2, 7.6Hz), 7.72-7.80 (2H, m), 8.12 (1H, s)

4)2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼビン・7-カルボン酸

8-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン・7-カルボン酸 (1.0g)・の機塩酸 (5 0 m l) 溶液を1 0 0 Cで1 2 時間提件した。溶媒を放圧下機箱後、得られた固体をろ取し、水、エーテルで観次洗浄して表題化合物 (990 m

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5:3.18 (4H, m), 3.46 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=7.8Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8Hz), 7.78 (1H, s)

g)を得た。

ន

5)3-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7. カルボン酸

25

2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼピン・アカルボン酸 (300mg) を1 規定木酸化ナトリウム水溶液 (2.64m1)、木 (2. 5m1)、テトラヒドロフラン (2. 5m1) に溶解後、二炭酸ジ-tert・ブチル (0.33m1) を加え、窒塩で2時間撹拌した。テトラヒドロフランを域圧下濃縮後、木層を 5 %硝酸水森カリウム水溶液で酸性に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を趋和食塩水で洗浄後、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下磷縮して表題化合物 (344mg)を

1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8:1.49 (9H, s), 2.95-3.00 (4H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.4Hz)

シアノリン酸ジエチル (0.086ml) を3-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3,4,5-テ 6)tert ブチル 7-([2-(4-ベンジルピペラジン・1-イル)エチル]アミノ}カルボニ ル)-1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ペンズアゼピン-3-カルボキシレート

S

た。酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム トラヒドロ-1H-3-ペンメアゼピン-7-カルボン酸(150mg)、2-(4-ベンジトピペ DMF (5m1) 溶液に加えた。反応混合物を室温で15時間脱拌後、水で希釈し で乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ラジン-1-イル)エチルアミン (124mg) 、トリエチルアミン (0.079m1) の (n.ヘキサン/酢酸エチル=1/2)で精製して表題化合物 (199mg)を得た。

2

2.90-3.00 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.45-3.60 (6H, m), 6.81 (1H, m), 7.15-7.35 (6H, 1 H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8:1.49 (9H, s), 2.50-2.65 (8H, m), 2.59 (2H, t, J=6.0Hz), m), 7.45-7.60 (2H, m) 15

MS (ESI+): 493 (M+H)

7)N-{2-(4-ペンジルピペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベ ンズアゼピン-7-カルボキサミド 3塩酸塩

2

1,2,4,5.テトラヒドロ-3H.3-ベンズアゼピン-3-カルボキシレート (199mg) を tert-ブチル 7-(([2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ}カルボニル}-J=7.8Hz), 7.40-7.50 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.84 (1H, H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8:3.00-4.00 (20H, m), 4.35 (2H, m), 7.30 (1H, d, 1 規定塩化水素酢酸エチル溶液で処理して目的化合物 (126 mg) を得た。

MS (ESI+): 3 9 3 (M+H)

25

参考例32と同様にして参考例33~39の化合物を製造した。

都老例33

N-{2.(4.ペンズヒドリルピペラジン-1.イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ・1H-3-

WO 02/14513

236

PCT/JP01/06899

3 塩酸塩 ペンメアか アン・マセ ケ ボキ サッド

収量:238mg

1 H-NMR (DMSO-4,) 5:3.00-4.00 (21H, m), 7.25-7.40 (8H, m), 7.60-7.90 (5H,

m), 8.89 (1H, m)

MS (APCI +): 4 6 9 (M+H)

ф

参考例34

N-[2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジン・1-イル]エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ・1H-

3.ペンズアゼピン-7.カルボキサミド 3塩酸塩

**収量:198mg** 

H-NMR (DMSO-4,) 8:3.00-4.00 (20H, m), 4.31 (2H, m), 7.30 (1H, d, 2

J=7.8Hz), 7.45-7.80 (6H, m), 8.85 (1H, m)

MS (APCII+): 4 2 7 (M+H)

参考例35

N-(2-14-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル|エチル)-2,3,4,6-テ

トラヒドロ・1H-3-ベンズアゼピン・7-カルボキサミド 3 塩酸塩 15

仅盘: 148mg

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5:3.00-3.45 (16H, m), 3.50-3.80 (5H, m), 7.15-7.40 (5H,

m), 7.50-8.00 (6H, m), 8.90 (1H, m)

MS (APCI+): 5 0 5 (M+H)

**参考例36** 2 N-[2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズ

アゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩

仅量:139mg

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.80-2.00 (2H, m), 3.00-4.20 (18H, m), 4.37 (2H, m),

7.30-7.80 (GH, m), 7.80-8.05 (2H, m), 8.95 (1H, m) 28

MS (ESI+): 3 9 3 (M+H)

N-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-

ペンズアゼピン・8-カルボキサミド 3 塩酸塩

PCT/JP01/06899 WO 02/14513

237

収量: 201mg

<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) 5:1.75-1.95 (2H, m), 2.95-4.20 (18H, m), 4.35 (1H, s),

7.30-7.45 (7H, m), 7.60-8.00 (6H, m), 8.97 (1H, m)

MS (ESI +): 4 6 9 (M+H)

数考例38

. 🕠

N-[2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル]エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-

2.ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩

収量:205mg

H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) 5: 1.80-2.00 (2H, m), 3.00-4.00 (18H, m), 4.36 (2H, s),

7.36 (1H, d, J=8.0Hz), 7.52 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz), 7.89 (1H, d, J=8.0Hz), 8.00 (1H, s), 8.94 (1H, m) 2

MS (ESI+): 4 2 7 (M+H)

数据例39

N-(2-{4-[ビス(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン・1・イル/エチル)・2,3,4,5・テ

トラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3塩酸塩 12

収量:325mg

H-NMR (DMSO-d<sub>a</sub>) 8:1.80-2.00 (2H, m), 3.00-4.50 (19H, m), 7.20-7.40 (5H, m), 7.60-8.10 (5H, m), 8.97 (1H, m)

MS (ESI+): 5 0 5 (M+H)

数海倒40 2 2.ペンジル·N·(2-(4-[ピス(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル)エチ ハ)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボキサミド 3 塩酸塩 **参考例32の1)~4)に配做した方法と同様にして合成した2,3,4,6.テトラ** ヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-カルボン酸 (200mg) とベンジルブロミド(0. 23ml), 炭酸カリウム (267mg)、DMF (10ml) の混合物を富温で2

28

4 時間攪拌後、水で希釈した。水層を酢酸エチルで洗浄して,1規定塩酸で酸性 にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸 ドロ-1H-2-インメアポパン-8-ゼルボン数 (89mg) が命わだた。いのものから、 マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下微縮すると 2.ベンジル-2,3,4,6.テトラヒ

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

238

参考例32の6)~7)に配載した方法と同様にして表題化合物(104mg)を

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5:1.85-2.05 (2H, m), 3.00-4.70 (21H, m), 7.23 (4H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.60-7.80 (6H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.97 (1H, m)

MS (ESI+): 5 9 5 (M+H)

S

N-[2-(4-ペンズヒドリルピペラジン-1-イル)エチルJ-N-ペンジル-2,3,4,5-テトラヒ ドロ-1H-3-ヘンズアゼピン・アカルボキサミド 3 塩酸塩

2-(4-ペンズヒドリルピペラジン-1-イル)エチルアミン(275mg)、ベンズア

の組合物を監温で2時間撹拌した。モレキュラーシーブをろ去後、ろ液を減圧下 ルデヒド (0.15ml) 、モレキュラーシープ (1g) およびメタノール (5ml)

2

機箱した。得られた残渣のメタノール・T.H.F.(3:2;5m.1)溶液に、テトラ ヒドロほう酸ナトリウム (56mg)を加え, 窎温で17時間攪砕した。溶媒を

**域圧下濃縮後,残液に食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩** 水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮すると N-[2-

12

得られた。このものから、参考例32の6)~7)に配載した方法と同様にして (4-ベンズヒドリルアペラジン-1-イル)エチルJ-N-ベンジルアミン (245mg) が

数題化合物 (154mg) を合成した。

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8:2.90-4.00 (21H, m), 4.58 (2H, m), 7.10-7.50 (12H, m),

7.50-7.90 (3H, m), 8

MS (ESI+): 559 (M+H)

数考例42

N.ベンジル-N.(2.[4-(4-クロロベンジル)ピペラジン-1-イル]エチル)-2,3,4,5-テト ラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-カルボキサミド 3 塩酸塩

参考例41と同様にして製造した。 55 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 6:3.00-3.80 (20H, m), 4.37 (2H, m), 4.59(2H, m), 7.10-7.50 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.70 (2H, d, J=8.0Hz)

MS (ESI+): 5 1 7 (M+H)

WO 02/14513 PCT/JPn1/n6899

239

3-(4-人ンジルどんラジン-1-イル)-N-(2,3-4.5-アトラヒドロ-1H-3-人ンメアセピン-7-イル)プロピオナミド 3 抽駁苺

1) 7-ニトロ-3-(トリフルオロアセチル)- 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン

2

- 3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ・1H-3-ベンズアゼピン (500 mg) の硫酸 (3m1) 容徴に米冷下硝酸カリウム (229mg) を加えた。米冷下 3 時間投样後、氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで結婚し、溶媒を減圧下激稽した。 残値をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n・ヘキサン)酢酸エチルー4/1)で特製して表題化合物 (295 mg)を得た。
- $^{1}$  H-NMR (CDCl3)  $~\delta:3.05\text{-}3.15$  (4H, m), 3.70-3.86 (4H, m), 7.30-7.38 (1H, m), 8.02-8.10 (2H, m)

2

MS (APCI-): 2 8 7 (M-H)

- 2) 3-(トリフルオロアセチル) 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-ア
  - 15 = 3.7
- 7-ニトロ・3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ・1H-3-ベンメアゼピン (100mg)、塩化スズ(II)2水和物(391mg)およびDMF (2m1)の混合物を室温で5時間攪拌した。水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重要水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下凝粒すると変圏化合物 (85mg) が得られた。
- <sup>1</sup>H-NMR (CDC)<sub>3</sub>) §: 2.80-3.00 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 6.45-6.52 (2H, m), 6.85-6.98 (1H, m)

2

MS (APCI+): 2 5 9 (M+H)

3) 3-(4-ペンジルピペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼピン-7-イル]プロピオナミド

22

シアノリン酸ジェチル (0.050ml) を3(トリフルオロアセチル) 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼピン-7-アミン (77mg) 、3-(4-ペンジルピペラジン-1-イル)プロピオン酸 (105mg) 、トリエチルアミン (0.137ml) の DMF (3ml) 溶液に加えた。反応混合物を室温で1.5時間壁枠後、水や希釈した。

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

**酢酸エチルで抽出後、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃箱した。残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ローヘキサン酢酸エチル=2/3)で精製して表題化合物 (71mg)を得た。** 

 $^{1}\text{H-NMR} \, (\text{CDCl}_{3}) \ \ \, \delta: 2.40\text{-}2.80 \, (12\text{H, m}), \, 2.90\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.65\text{-}3.00 \, (4\text{H, m}), \, 3.95 \, (2\text{H, s}), \, 3.95 \, (2$ 

5 3.85 (4H, m), 7.00-7.50 (8H, m)

MS (APCI+): 4 8 9 (M+H)

4)3-(4-ペンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ペンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド

ピン・ホイル)プロピオナミド 3-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-N-[3-(トリフルオロアセチル)-2,3,4,5-テトラヒ

2

ドロ-1H-3-ペンズアゼピン-7-イル|プロピオナミド (64 mg)のメダノール (1 ml)溶液に 1M 炭酸カリウム水溶液 (0.39 ml) を加え窒温で 1. 5時間境枠した。メダノールを減圧下で留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、域圧下溶媒を留去し表題化合物 (31 m g) を得た。

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6:2.35-2.80 (12H, m), 2.85-3.00 (8H, m), 3.51 (2H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.15-7.35 (7H, m)

15

MS (APCI+): 3 9 3 (M+H)

5) 3.(4. ベンジケどペテジン・1.イン)・N-(2,3,4,5-アトラヒドロ・1日・3. ベンズア ガピン・1.イン) プロアオナミド 3 独駁街

3-(4-ベンジルビペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼビン-7-イル)プロピオナミド (51mg) を 1 規定塩化水紫酢酸エチル溶液で処理して目的化合物 (40mg) を得た。

8

MS (APCI+): 3 9 3 (M+H)

参考例43と同様にして参考例44および45の化合物を製造した。

25 参考例44

3-(4-ベンズヒ ドリルピペラジン-1-イル)-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)プロピオナミド 3塩酸塩

収量:24mg

1 H-NMR (DMSO-4,) 8:2.80-3.80 (21H, m), 7.10-7.70 (13H, m), 10.30 (1H,

241

PCT/JPW1/06899

Ê

MS (ESI+): 4 6 9 (M+H)

数均例45

3-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジン・1-イル]-N-(2,3,4,5-テトラヒドロ・1H-3-ベン

メアゼピン・7-イル)プロピオナミド 3 塩酸塩 2

収量: 7 3 mg

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5:2.80-4.00 (20H, m), 4.33 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.60-7.75 (2H, m), 10.36 (1H, m)

MS (ESI+): 4 2 7 (M+H)

2

3-{(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[囚)-3-フェニル-2-プロペノイル]ア ミノ)メチルト-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1:ピフェニル] 3.カルボキサミド 1) 3.ブロモ-N-[2.(1.ピロリジニル)エチル]フェニルカルボキサミド

**虽合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出波を無水硫酸マグネシ ウムで乾燥後域圧下溶媒を留去した。残産にヘキサンを加えて結晶化し、我題化** 3.ブロモ安息香酸 (6.00 g) の N,N・ジメチルホルムアミド (DMF; 60 ml) 溶 ml) およびトリエチルアミン (10.4 ml) を加え富温で 16 時間撹拌した。反応 液に、1-(2-アミノエチル)ピロリジン (4.34g) 、シアノリン酸ジエチル (5.57

12

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5:1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.60 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.45-3.60 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.60 (1H, dm, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, dm, 8.0 Hz), 7.93 (1H, t, J=1.6 Hz).

合物 (6.31g) を得た。

႙

2) 3:ホルミル·N·[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1:ピフェニル]-3.カルポキサミ

22

**反応混合物を水で希釈後、ジエチルエーテルで加出した。抽出液を飽和食塩水で** 3-プロモ-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]フェニルカルボキサミド (6.31 g) のト mg) および2M 炭酸ナトリウム水溶液 (21.2 ml) を加え、さらに 3-ホルミルボ ロン酸 (3.49 g) のエタノール (15 ml) 溶液を加えて90℃ で 15 時間撹拌した。 ルエン (60 ml) 容波にパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (736

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

**洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 域圧下溶媒を留去して表題化合物** (6.83g) 左得た。

242

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8:1.95-2.35 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.80-

3.40 (4H, m), 7.40-7.60 (2H, m), 7.76 (1H, dm, J=8.0Hz), 7.85 (1H, dm,

J=8.0Hz), 8.00 (1H, dm, 8.0Hz), 8.09 (1H, dm, J=8.0Hz), 8.25 (1H, bs), 8.40 (1H, bs), 8.41 (1H, m), 10.10 (1H, s). ß

3) 3:{{2:{4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}アミノメチルJ-N-{2-(1-ピロリ ジール)エチル]-[1,1・ピフェニル]-3・カルボキザミド

(3.81 g) のメタノール (20 ml) 溶液に 4-(2-アミノエチル)ベンポンメルホンアミ 3-ホルミル·N·[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1・ピフェニル]・3・カルボキサミド ド (2.37g) および モレキュラーシープス 3 A (4.0g) を加えた後、宮温で 1.6

2

キュラーシープスをろ去し、ろ彼を破圧下で礫縮した。残渣をメタノールーTH を加えた。反応混合物を室温で5時間撹拌後、成圧下溶媒を留去した。 残渣を水 で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネ シウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えて結晶化し、目 F (1:1) の混合溶媒 (100 ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.89 g) 時間撹拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン (THF) で希釈した後、モレ 的化合物 (3.71g) を得た。

15

J=6.0Hz), 2.85-3.00 (4H, m), 3.60-3.65 (2H, m), 3.87 (2H, s), 7.05-7.15 (1H, m), H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8:1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.65 (4H, m), 2.78 (2H, t,

2

4) 3:{(2:[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル](医)-3-フェニル-3-プロペノイ レイアミノ)メチハイト-N-[2-(1-ピロリジニハ)エチル][1,1・ピフェニル]-3・カルボキサ 7.20-7.60 (6H, m), 7.65-7.85 3H, m), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 8.05 (1H, s).

3-[[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}アミノメチルj-N-[2-(1-ピロリジ ジクロロメタン (15 ml) と DMF (7 ml) の混合溶媒に溶解し、窒温で1 8時間 (EDCI・ HCl; 211 mg)、1-ヒドロキシベンソトリアソール (HOBT; 149 mg) ニル/エチル]-[1,1:ピフェニル]-3-カルボキサミド (506 mg)、trans・けい 皮酸 (163 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノブロピル)カルボジイミド塩酸塩

PCT/JP01/06899

**境拌した。域圧下溶媒を留去後、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液** を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=9 8/2)で精製して目的化合物 (284 mg)を得た。

3.00 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.66 (2H, t, J=7.0Hz), 4.60 (2H,s), 6.57 (1H, d, <sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8:1.73 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=6.0Hz), 2.85-J=15.6Hz), 6.85 (1H, d, J=15.6Hz), 7.10-7.90 (16H, m), 8.05 (1H, s). MS (APCI+): 637 (M+H)

ß

砂粒医47

3-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル)[(5)-3-フェニル-2-プロペノイル]ア ミノ)メチル}.N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1-ピフェニル]-3-カルボキサミド 2

3-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[低)-3-フェニル-2-プロペノイル] ド (200 mg) を 4 規定塩化水茶酢酸エチル溶液で処理して目的化合物 (198 mg) アミノ)メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1・ピフェニル]-3-カルボキサミ

2

H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>) 5:1.80-2.10 (4H, m), 2.90-3.10 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 4.73 (2H,s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.25 (1H, s), 9.03 (1H,

元紫分析 (分子式 C3, H, N, O, S·HCI·1.5H, O) 2

計算值、C: 63.46; H: 6.33; N: 8.00; Cl: 5.08

来駿值、C: 63.65; H: 6.51; N: 7.86; Cl: 5.25

砂粒倒48

3-{((2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル][4-フェニルブタノイル]アミノ)メ

チル]・N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1・ピフェニル]・3・カルボキサミド 参考例46と同様にして目的化合物 (277 mg)を得た。 22

m), 2.60-2.95 (4H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 4.62 (2H,s), 7.05-7.95 (18H, m), 8.13 H-NMR (DMSO-d<sub>4</sub>)  $\delta: 1.76-1.85$  (8H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, (1H, s), 8.71 (1H, m)

WO 02/14513

244

PCT/JP01/06899

MS (ESI+): 653 (M+H)

3-{{2-{4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[4-フェニルブタノイル]アミノ)メ チル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ピフェニル]-3-カルボキサミド塩酸塩

参考例47と同様にして目的化合物 (185 mg) を得た。

ß

m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.75 (4H, m), H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5:1.75-2.10 (8H, m), 2.25-2.45 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, 4.61 (2H,s), 7.05-8.00 (18H, m), 8.23 (1H, s), 9.02 (1H, m).

記案分析 (分子式 C, H, N, O, S·HCl·H, O):

計算值、C: 64.53; H: 6.70; N: 7.92; Cl: 5.01 英駿位、C: 64.39; H: 6.82; N: 7.86; Cl: 5.20

2

**参考例50** 

3-{(2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(ベンジルオキン)アセチル]アミ /)メチル}-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル][1,1'-ピフェニル]-3-カルボキサミド

15

加えた。反応混合物を室温で16時間撹拌後、水で希釈し酢酸エチルで抽出した。 **抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、核圧下溶媒を留去** 3-[[2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}アミノメチル}-N-[2-(1-ピロリジ 液にピリジン (0.16 ml) およびベンジルオキシアセチルクロリド (0.16 ml) を ニル)エチルJ-[1,1'・ピフェニルJ-3-カルボキサミド (506 mg) のDMF (10 ml) 裕

した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノー ル=98/2)で精製して目的化合物 (257 mg)を得た。 8

H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 5:1.74 (4H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.20-3.40 (8H, m), 4.17 (2H,s), 4.47 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=15.6Hz), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

MS (ESI+): 655 (M+H) 25

/)メチルy-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル|[1,1'-ピフェニル]-3-カルボキサミド塩 3-{(2-14-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}[(ペンジルオキシ)アセチル]アミ

WO n2/14513

PCT/JP01/06899

u:

参考例47と同様にして目的化合物 (155 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 5:1.80-2.10 (4H, m), 2.80-3.15 (6H, m), 3.20-3.50 (2H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 4.19 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.20-7.90 (18H, m), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, m).

元素分析 (分子式 C3,H1,N,O,S·HCl·1.6H,O);

ß

計算值、C: 61.87; H: 6.45; N: 7.80; Cl: 4.94

**爽燮值、C: 61.76**; H: 6.31; N: 7.73; Cl: 5.25

東施例 1

行動量の測定

10 Wistar雄性ラット (9週令)をペントパルピタール麻酔下で側脳塞 (AP:

+8.1 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm) にガイドカニューレ (AG-8、エイコム社)を抑入した。その後、1週間以上回復させてから実験を行った。回復期間中は、

毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。

**其駿前日からフットを行動量別定装置に入れ、駅化させた。無麻酔、熊均東下でガイドカニューレにマイクロインジェクションカニューレを取り付け、リン酸** 

15

級衝生理食塩水 (PBS) に溶解させたポリペプチド (配列番号:9) (10 nmol) またはPBSのみを5 n/lminで2分間投与した。その直後に行動量測定装置

(Supermex、寇町機械) にラットを戻し、自発的行動量および立ち上がり行動回数を測定した(図1)。

回致を60よした(2017)。 フットを行動量測定装置に顕化させた後に脳室内投与を行うと、投与に伴うハンドリングが回答にたり、一連治に自殺な行動事が増加し、チーの多金近に移か士

2

ンドリングが刺激になり、一適的に自発的行動量が増加し、その後急迫に減少する。この条件下で配列番号:9で数わされるポリペプチド (10 nmol) を投与すると、その直後にコントロールに比して自発的行動量の減少傾向が認められ、その後に行動量の増加が認められた。立ち上がり行動回数についても自発的行動量

25 と同様な作用が認められた。

行動量の測定

Wistar雄性ラット (9週令) の側脳窩 (AP.8.1 mm, L:1.8 mm, H:7.1 mm) にペントパルピタール麻酔下でガイドカニューレ (AG-8、エイコム社)

WO 02/14513

246

PCT/JP01/06R99

を抑入した。その後、1週間以上回復させてから実験を行った。回復期間中、毎日ハンドリングを行い、脳宮内投与時のストレスを軽減させた。

実験前目からラットを運動量測定装置に入れ、顕化させた。熊麻酔、熊拘束下でガイドカニューレにやイクロインジェクションカニューレを取り付け、PBS

に溶解させたポリペプチド (配列番号:9) (1 nmol) またはPBSのみを10 μ1 (5 μ l/minで2分間) 投与した。その直後にラットを行動量制定装置(Supermex、室町機械) に戻し、自発的行動量および立ち上がり行動回数を測

۵

庇した (図2)。

2

配列番号:9で表わされるボリベブチド (1 nmol) を投与すると、投与直後から行動量の増加が認められた。しかし10 nmol投与時に認められた一過性の行動量の抑制は認められなかった。このことから、配列番号:9で接わされるボリベブチドは高用量で行動最抑制作用を示すことがわかった。実施例3

行動量の測定

5

Wistar様性ラット (8週令) をペントバルビタールで麻酔し、脳定位固定装置に固定した。ガイドカニューレ (AG-8、エイコム社) を伽脳菌 (AP:+8.1mm, L:1.8 mm, E:+7.1 mm) に抑入した。 1週間以上回復させてから実験に供した。回復期間中は毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを経験させた。

カニューレが挿入されたラットを行動起剤定装置(Supermex、歯可機械)に入れ、一般馴化させた。行動量剤定装置よりラットを出し、リン酸複衝生理食塩水 (PBS) に溶解させたポリペプチド (配別番号:9) (1 nmolまたは10 nmol)またはPBSのみを2.5 μ l/minの流道で4分間、側脳窎に投与した。投与直後に制定装置にラットを戻し、自発的行動量および立ち上がり行動回数を割定した。

ボリベブチド(配利番号:9)10nmの1をラットの側函銘に投与すると投与直後に行動組および立ち上がり行動回数の低下が認められた(図3)。これらの行動変化は10分程度特徴した。また、この一過的な行動量の低下に引き続き、行動量の増加が認められた(図3)。行動量の増加は1時間程度特徴した。投与から90分までの累積的な行動量は有意に増加した(PBS:1612.7±130.4 counts/90

PCT/JP01/06899

247

counts/90 min, n=10, \*p < 0.05, Dunnett)。立ち上がり行動の回数は有意ではな いものの増加傾向が認められた(PBS: 35.1±3.8 times/90 min, ポリペプチド ポリペプチド (配列番号: 9) 10 nmol: 2759.3 \*±422.5 (配列番号: 9) 10 nmol:51.0±13.4 times/90 min)。 min, n=27;

な増加を示した (PBS: 1612.7±130.4 counts/90 min, ポリペプチド (配列番号: 9) 1 nmol: 3741.0\*\* ± 378.5 counts/90 min, n=9, \*\*p < 0.01, Dunnett)。 立ち ポリペプチド(配列番号:9)1 nmolを投与したときには10 nmol投与直後に 認められた行動量の低下は消失し、投与直後より行動量および立ち上がり行動の 上がり行動の回数も有意な増加を示した(PBS: 35.1±3.8 times/90 min, ポリペ 増加が認められた (図3)。投与直後から90分後までの累積的な行動費は有意 プチド (配列番号: 9) 1 nmol: 75.3\*\* ± 12.5 times/90 min, \*\*p < 0.01,

Dunnett).

2

实施例4

行動量の測定

12

供した。回復期間中は毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減 Wistar雄性ラット(8週令)をペントバルピタールで麻酔し、脳定位固定装 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm) に挿入した。 1 週間以上回復させてから英駁に **躍に固定した。ガイドカニューレ(AG-8、エイコム社)を側脳室(AP: +8.1** 

Uminの流速で4分間、側脳室に投与した。投与直後に測定装置にラットを戻し、 カニューレが挿入されたラットを行動最測定装置 (Supermex、室町機械) に mg/kg)を皮下投与した。1時間後にリン鼓線衝生理食塩水 (PBS) に溶解させ たポリペプチド (配列番号:9) (10 nmol)またはPACAP38 (3 nmol)を2.5 μ 入れ、一晩馴化させた。行動最測定装置よりラットを出し、ジアゼバム(1 自発的行動 はおよびを測定した(図4)。

8

ポリペプチド(紀列番号:9)による行動量の増加はジアゼパムにより有意に 量の増加はジアゼバムの影響を受けない (図4)。 これらの結果より、ポリペプ チド (配列番号:9) によりストレスの増強がもたらされている可能性が示唆さ 中間されるが、行動増加作用を有することが知られているPACAP38による行動

22

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

248

実施例5

高架式十字迷路試験

ഹ

ムが十字型に配置されたアクリル製の迷路、十字迷路の対向する2本のアームに は壁を設置した(クローズドアーム)。残りの2本には壁を設置しなかった(オ トに10 nmolの配列番号:9で扱わされるポリペプチドまたはPBSを投与(側脳 カニューレを挿入した。その後、1週間以上回復させてから実験を行った。ラッ 室内投与)した30分後に高架式十字迷路(長さが25cm、幅8cmの4本のアー Wistar雄性ラット (9週令)をペントバルビタール麻酔下で側脳室にガイド

ープンアーム))(図5)に乗せ、5分間のopenおよびclosed armへの進入回 数、open armの滑在時間を測定した。結果を図6に示す。 2

**新架式十字迷路試験** 

15

の対向する2本のアームには盬を散置した (クローズドアーム)。 残りの2本に 長さが25cm、幅8cmの4本のアームが十字型に配置されたアクリル製の迷路 (南架式十字迷路)・を低照明 (0.5 lux) の防普室に設置した。 高架式十字迷路 は嘘を設置しなかった(オーブンアーム)。迷路は床より25cm高く設置した

路にマウスを乗せ、5分間の各アームへの進入回数およびオープンアームでの滞 C57BL/6Nマウスを測定室に馴化させた後にエーテル麻酔下で2段針(松本製 nmol)を含むPBSまたはPBSのみを5 ul投与した。投与30分後に商架式十時迷 作所)を用いて、側脳室内にポリペプチド (配列番号:9) (1 nmolまたは3 在時間を測定した。結果を表1に示す。

8

	;	
ポリペプチド (配	ポリペプチド (配) (オープンアームへの進入回数) /	n (個体数)
列番号:9)	(オープンアームへの進入回数+ク	
(nmol)	ローズドアームへの進入回数)	
0	$0.134 \pm 0.021$	20
1	0.131±0.009	20

PCT/JP01/06899

249

3 0.065±0.018\* 20

\*p<0.05, Dunnett

ポリペプチド (配列番号:9)の投与により、オープンアームの選択率は減少した。

英施例7

ഗ

ゲーンボード対象

底部に直径3.8cmの穴を4個開けた塩化ビニール製の箱をホールボードとして用いた。ホールボード上での行動量はスーパーメックスセンサー (室町機械) で割定した。のぞき込み回数の測定には穴の直下に設置したMRS-110RX

10 infraved-scanning sensors (宮町機械)を用いた。

C57BL/6Nマウスを測定路に馴化させた後にエーテル麻酔下で2段針(松本製作所)を用いて、側脳室内にポリペプチド(配列番号:9)(0.1 nmol、0.3 nmolまたは3 nmol)を含むPBSまたはPBSのみを5 ul投与した。投与30分後にマウスをホールボードの中央に置き、5分間の行動量、およびのぞき込み回数を測定した。結果を図7に示す。

ポリペプチド (配列番号:9) の投与による行動量の変化は認められないが、 のぞき込み回数は有意に減少した。これらの結果よりポリペプチド (配列番号:

15

9)が脳内において不安に関与している可能性が示唆される。

東施例8

行動量の測定

ន

Wistar権性ラット (8週令) をペントパルピタールで麻酔し、開産位固定装置に固定した。ガイドカニューレ (AG-8、エイコム社) を側脳套 (AP: +8.1 mm, L: 1.8 mm, H: +7.1 mm) に挿入した。1週間以上回復させてから実験に供した。回復期間中は毎日ハンドリングを行い、脳室内投与時のストレスを軽減させた。リン酸級商生現食塩木 (PBS) に溶解させたポリペプケド (配列番号: 9) (10 nmol)または不安・ストレス結起作用があることが知られているCRF(1 nmol)、あるいはPBSのみを2.5 μ l/minの流油で4分間、側脳室に投与した。投与15分後に断頭し、血液を採取した。血漿中のACTHをradioimmunoassay system (コ

22

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

カ・メディアス社)で測定した。結果を図8に示す。

250

産業上の利用可能性

ع

本発明のボリベブチドをコードするDNA、本発明のボリベブチドまたはその 前駆体タンパク質は、抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー剤または抗不安、 抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤などの医薬の研発、組換え型レ セブタータンパク質の発現系を用いたレセブター結合アッセイ系の開発と医薬品 候補化合物のスクリーニング、遺伝子治療等に用いることができる。 本発明のポリペプチドまたはその前駆体タンパク質は不安の昂遊様作用に関与 していることから、本発明のポリペプチドを用いるスクリーニング方法により得 られる、枝ポリペプチドとSENRとの結合性を変化させる化台物は、医薬とし て有用であり、SENRアゴニストは、たとえば注意欠陥障害、ナルコレブシー などの疾病の治療・予防剤として用いることができ、SENRアンタゴニストは、 たとえば不安、うつ病、不眠症、精神分裂症、恐怖症などの疾病の治療・予防剤 として用いることができる。

10

配列表フリーテキスト

2

**J列番号:1** 

配列に関する他の情報:第6番目および第11番目の2つのCya残基は分子内ジ

20 スルフィド結合を形成している。

配列番号:2

配列に関する他の情報:第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジ

スルフィド結合を形成している。

配列番号:9

25 配列に関する他の情報:第6番目および第11番目の2つのCys残基は分子内ジ

スルフィド結合を形成している。

配列番号:10

配列に関する他の情報:第5番目および第10番目の2つのCys残基は分子内ジスルフィド結合を形成している。

251

配列番号:18

**妃列に関する他の情報:第11番目および第16番目の2つのCys残基は分子内ジス** 

ルフィド結合を形成している。

配列番号: 19

5 配列に関する他の情報:第8番目および第13番目の2つのCys残基は分子内ジス.

ルフィド結合を形成している。

配列番号:24

配列に関する他の情報:第11番目および第16番目の2つのCys残基は分子内ジス

ルフィド結合を形成している。

10 配列番号:26

配列に関する他の情報:第14番目および第19番目の2つのCys残基は分子内ジス

ルフィド結合を形成している。

配列番号: 27

配列に関する他の情報:第18番目および第23番目の2つのCya残基は分子内ジス

15 ルフィド結合を形成している。

配列番号:28

配列に関する他の情報:第14番目および第19番目の2つのCya残基は分子内ジス

ルフィド結合を形成している。

配列番号:29

8

配列に関する他の情報:第18番目および第23番目の2つのCys残基は分子内ジス

ルフィド結合を形成している

WO 02/14513

252

PCT/JP01/06899

職水の商田

配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまた

はその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。

2. 実質的に同一のアミノ酸配列が配列番号:2、配列番号:9、配列番号: 10、配列番号:18、配列番号:19、配列番号:24、配列番号:26、配列番号:27、配列番号:28または配列番号:29で衰されるアミノ酸配列である額米項1配載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤。 103. 請求項1記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAを含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプシー剤。

4. DNAが配列番号:12、配列番号:13、配列番号:34、配列番号:20、配列番号:20、配列番号:21、配列番号:25、配列番号:30、配列番号:31、配列番号:32または配列番号:33で教される塩基配列を含有するDNAである 静水項3記載の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤。

12

5. 請求項1記載のポリペプチドの前駆体タンパク質もしくはそのアミドもしくはそのエステルまたはその塩を含有する抗注意欠陥障害または抗ナルコレプション

6. 配列番号: 7、配列番号: 8、配列番号: 14、配列番号: 17または配列番号: 23で妻わされるアミノ酸配列と同一もしくは実質的に同一のアミノ酸配列を含有する静水項5配帳の抗注意欠陥障害または抗ナルコレブシー剤。

2

7. 配列番号:1で表されるアミノ酸配列と同一もしくは英質的に同一のアミ ノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまた はその塩、またはその削壓体タンパク質もしくはその塩を用いることを特徴とす る抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、 抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれ 5の塩のスクリーニング方法。

22

8. 配列番号:1で抜されるアミノ酸配列と同一もしくは英質的に同一のアミノ酸配列を含有するポリペプチドもしくはそのアミドもしくはそのエステルまた

PCT/JP01/06899

253

はその塩、またはその前駆体タンパク質もしくはその塩を含有してなる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩のスクリーニング用キット。

9. 酵水項7配破のスクリーニング方法または酵水項8配破のスクリーニング用キットを用いて得られる抗注意欠陥障害もしくは抗ナルコレブシー活性を有する化合物または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖活性を有する化合物、またはそれらの塩。

S

10. 請水項9記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする抗注意 欠陥障害もしくは抗ナルコレプシー剤または抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

2

11. 請求項1記載のボリペプチドをコードする塩基配列を含有するDNAと相補的な塩基配列またはその一部を含有してなるボリヌクレオチドを用いることを特徴とする、注意欠陥障害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂底もしくは恐怖診断方法。

12

- 12. 静水項1配物のポリペプチドまたは精水項5配物の前駆体タンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗不安、抗うつ、抗不眠、抗酵神分裂症もしくは抗み体土。
- 13. 配列番号:3または配列番号:11で表されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩に対する抗体を含有することを特徴とする抗注意久陥障害もしくは抗ナルコレプシーまたは抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

20

25

15.配列番号:3または配列番号:11で装されるアミノ酸配列を含有するタンパク質もしくはそれらのアミドもしくはそれらのエステルまたはそれらの塩

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

254

に対する抗体を含有することを特徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレプシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症診断剤。

- 16. 配列番号:34で殺される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(SNPs)を含有してなる診筋剤。
- 17. 注意欠陥障害もしくはナルコンブシーまたは不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の診断剤である請求項16記載の診断剤。

ro

- 18. 配列番号:34で表される塩基配列を含有するDNAの一塩基多型(SNPs)を解析することを特徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレブシーまたは不安、うつ、不吸、精神分裂症もしくは恐怖症診筋方法。
- 19.GPR14アゴニストからなる抗注意欠陥確存もしくは抗ナルコレブシー約。

2

- 20. GPR14アンタゴニストからなる抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。
- 21. GPR14アンタゴニストが、式(1a):

9

[式中、A・は置換されていてもよいペンゼン環を、B・は置換されていてもよい5~8 員環を、X・は直貸部分の原子数が1~4の2価の基を、R・・は置換されていてもよい環状基を示す]で収されるいてもよい環状基を示す]で収されるいる俗合物またはその塩である請求項20配載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗解仲分裂症もしくは抗恐怖剤。

22. GPR14アンタゴニストが、式 (IIa)

い複紫屏基を示す)を示す」で表される化合物またはその塩である請求項20記 ・・ - ソ・ - で表される基(式中、ソ・は酸素原子または酸化されていてもよい硫 4の2価の甚を、R¹゚゚は置換されたアミノ基を、R²゚は置換されていてもよい [式中、A・' は個換基R3・以外にさらに個換基を有していてもよいベンゼン環 **新環基、ニトロ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基または式 R** を、B・は置換されていてもよい5~8 員環を、X・は直鎖部分の原子数が1~ 頃状基を、R3・は関換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複 黄原子を、R\*\*は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよ 

23. GPR14アンタゴニストが、式(1 b):

2

れていてもよい含窒素複素環基を示す。」で表される化合物またはその塩である Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基であって、nの繰り返しに おいて、同一でも異なっていてもよく、またRはArまたはArの置換基と結合 して環を形成していてもよく、Yは置換されていてもよいアミノ基または置換さ [式中、Arは置換されていてもよいアリール基を示し、Xは直鎖部分を構成す る原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは1ないし10の整数を示し、 **閣水項20記版の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。** 

2

24. GPR14アンタゴニストが、式(1116):

8

WO 02/14513

256

PCT/JP01/06899

$$-N \longrightarrow X \longrightarrow (GH) \xrightarrow{R} Y \longrightarrow (11b)$$

示し、Xは直鎖部分を構成する原子の数が1ないし4のスペーサーを示し、nは **基であって、nの繰り返しにおいて、同一でも異なっていてもよく、またRはA** もよいアミノ基または個換されていてもよい含菌素複素環基を示す」で表される [式中、R・は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されてい 1ないし10の整数を示し、Rは水素原子または置換されていてもよい炭化水素 **環またはA環の置換基と結合して環を形成していてもよく、Yは置換されていて** 化合物またはその塩である請求項20配敬の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分 てもよいアシル基を示し、A環はさらに置換基を有していてもよいペンゼン環を 製館もしくは抗恐怖剤。

a

25. GPR14アンタゴニストが、式 (1 c)

2

$$R^{2e} \stackrel{\text{R}}{\longrightarrow} R^{3e} \stackrel{\text{L}}{\longrightarrow} R^{1e} \stackrel{\text{L}}{\longrightarrow} R^{2e} \stackrel{\text$$

とは匱換されていてもよい含窒素複素環基を示し、R<sup>2</sup>。 は歴換されていてもよ ハ岗化木紫基または置換されていてもよいアミノ塔を示し、R³ e は置換されて いてもよいベンゼン頃を示す」で表される化合物またはその塩である間求項20 1直饋的分を構成する原子の数が1~12のスペーサーを示し、R¹ ゚ およびX [式中、R1 ° は水紫原子または置換されていてもよい炭化水紫基を示し、X° は結合して環を形成していてもよく、A。は置換されていてもよいアミノ基ま ハてもよい炭化水素基を示し、B。頭およびC。頭はそれぞれさらに置換されて

PCT/JP01/06899

257

26. 哺乳動物に対して、GRP14アゴニストの有効畳を投与することを特 配載の抗不安、抗うつ、抗不眠、抗精神分裂症もしくは抗恐怖剤。

徴とする注意欠陥障害もしくはナルコレプシー予防・拾捩力法。

27. 注意欠陥障害もしくはナルコレブシー予防・拾寮剤を製造するためのG

PR14アゴニストの使用。

28. 哺乳動物に対して、GPR14アンタゴニストの有効量を投与すること を怜散とする不安、うつ、不暇、精神分毀症もしくは恐怖症の予防・治療方法。 29. 不安、うつ、不眠、精神分裂症もしくは恐怖症の予防・治療剤を製造す

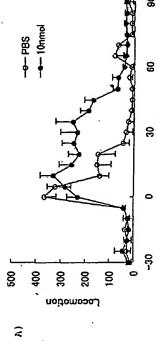
るためのGPR14アンタゴニストの使用。

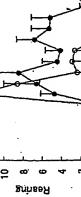
WO 02/14513

PCT/JP01/06899

<u>K</u>

<u>~</u>





9

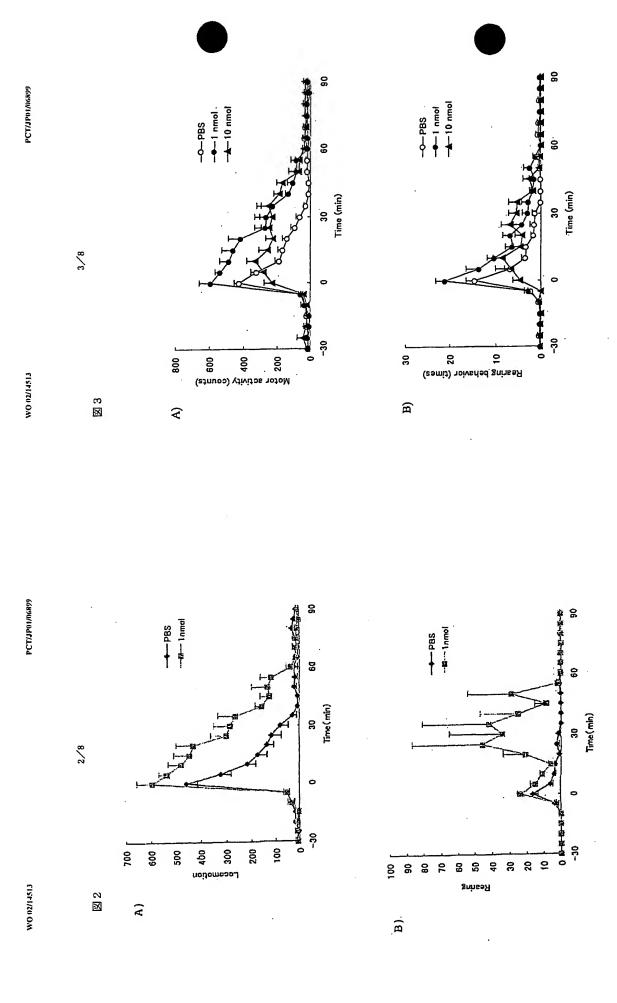
8

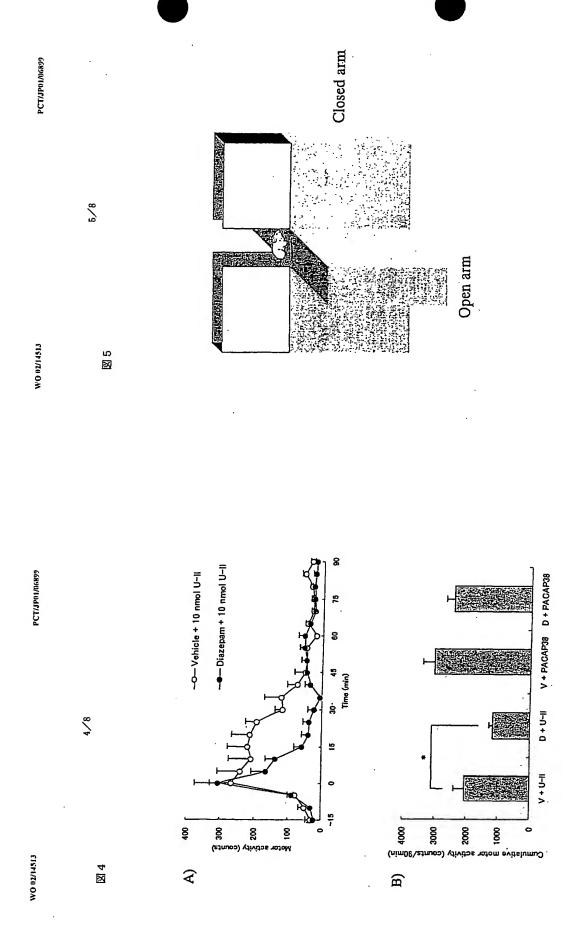
Time (min)

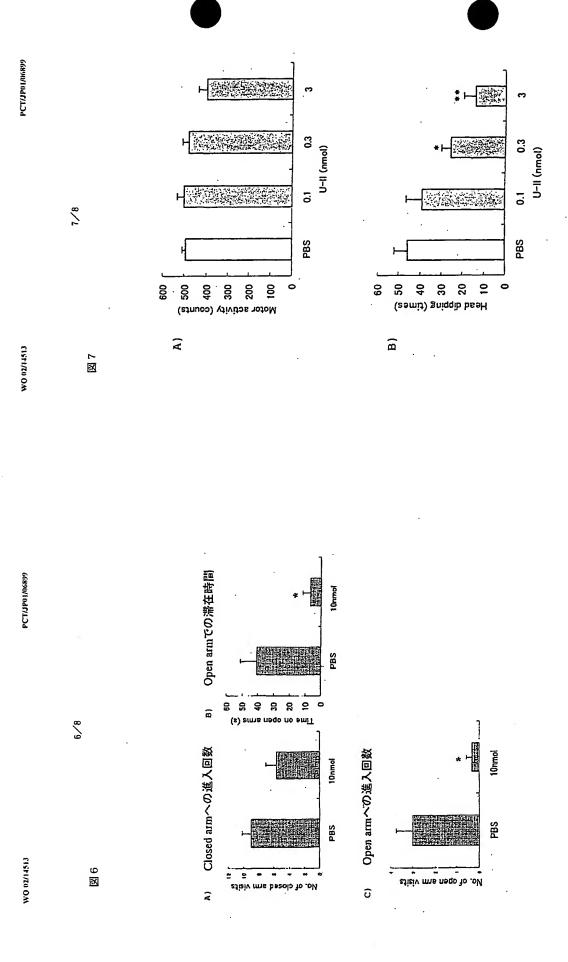
PBS

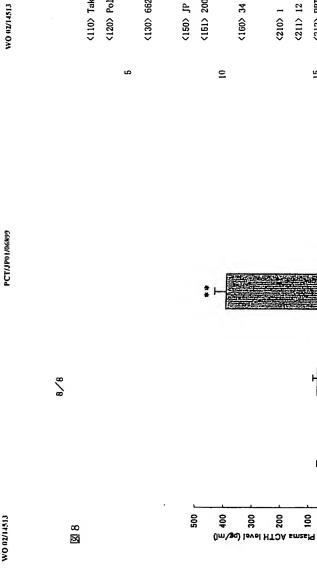
-30

Time (min)









PCT/JP01/06899 Sequence Listing 1/19 <110> Takeda Chemical Industries, Ltd. <120> Polypeptide and Its Use (150) JP 2000-247968 <151> 2000-08-10 <130> 662731 (212) PRT <211> 12 <160> 34 <210> 1 12

<223> The 6th cystein residue binds with the 11th cystein residue to 2 Gly Pro Thr Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val form a intra-molecular disulfide-bond. **<400>** 1 <210> 2

20

<213> Pig

CRF (1 nmol)

U-11 (10 nmol)

PBS

<213> Pig

<212> PRT

**<211> 12** 

	WO 02/14513 PCT/JP01/06899	WO 02/14513
	2/19	3/19
	(223) The 6th cystein residue binds with the 11th cystein residue to	Leu Asp Phe Lcu Thr Mot His Ala Ser lle Phe Thr Leu Thr Ile Wet
	form a intra-molecular disulfide-bond.	130 135 140
		Ser Ser Glu Arg Tyr Ala Ala Val Leu Arg Pro Leu Asp Thr Val Gln
•	(400) 2	145 150 155 160
2	Gly Pro Pro Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val	6 Arg Ser Lys Gly Tyr Arg Lys Leu Leu Val Leu Gly Thr Trp Leu Leu
	1 5 10 12	176 176 176
		Ala Leu Leu I.cu Thr Leu Pro Met Met Leu Ala Ile Gin Leu Val Arg
	(210) 3	180 185 190
	(211) 386	Arg Cly Ser Lys Ser Leu Cys Leu Pro Ala Trp Gly Pro Arg Ala His
10	(212> PRT	0 195 200 205
	(213) Rat	Arg Thr Tyr Leu Thr Leu Leu Phe Gly Thr Ser Ile Val Gly Pro Gly
		210 215 220
	(400) 3	Leu Val Ile Gly Leu Leu fyr Val Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Trp Lcu
	Wet Ala Lou Ser Leu Glu Ser Thr Thr Ser Phe His Met Leu Thr Val	225 230 235 240
12	1 5 10 15	15 Ser Gln Gln Ala Ser Phe Lys Gln Thr Arg Arg Leu Pro Asn Pro Arg
	Ser Gly Ser Thr Val Thr Glu Lcu Pro Glu Asp Ser Asn Val Ser Leu	245 250 255
	20 25 30	Val Leu Tyr Leu Ile Leu Gly Ile Val Leu Leu Phe Trp Ala Cys Phe
	Asn Ser Ser Trp Ser Gly Pro Thr Asp Pro Ser Ser Leu Lys Asp Leu	260 265 270
	35 40 45	Lou Pro Phe Trp Leu Trp Gln Leu Leu Ala Gln Tyr His Glu Ala Met
20	Val Ala Thr Gly Val Ile Gly Ala Val Leu Ser Ala Met Gly Val Val	20 . 275 . 280 . 285
	50 55 60	Pro Leu Thr Pro Glu Thr Ala Arg Ile Val Asn Tyr Leu Thr Thr Cys
	Gly Net Val Gly Asn Val Tyr Thr Leu Val Val Wet Cys Arg Phe Leu	290 295 300
	65 70 . 75 . 80	Leu Thr Tyr Gly Asn Ser Cys Ile Asn Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Leu
	Arg Ala Ser Ala Ser Wet Tyr Val Tyr Val Val Asn Leu Ala Leu Ala	305 310 315 320
25	85 90 95	26 Thr Lys Asn Tyr Arg Glu Tyr Leu Arg Gly Arg Gln Arg Ser Lou Gly
	Asp Leu Leu Tyr Leu Leu Ser Ile Pro Phe Ile Ile Ala Thr Tyr Val	325 330 335
	100 105 110	Ser Ser Cys His Ser Pro Gly Ser Pro Gly Ser Phe Lcu Pro Ser Arg
	Thr Lys Asp Trp His Phe Gly Asp Val Gly Cys Arg Val Lou Phe Ser	340 345 350
	115 120 125	Val Ilis Leu Gln Gln Asp Ser Gly Arg Ser Leu Ser Ser Ser Gln

PCT/JP01/06899

	WO 02/14813	PCT/JP01/06#99	668	WO 02/14513 PCT/JP011/0/6899	
		4/19		61/5	
	355 360	365		(212) DNA	
	Gin Ala Thr Giu Thr Leu Met Leu Ser Pro Val Pro Arg Asn	Ser Pro Val Pro Arg Asn Gly Ala		(213) Pig	
	376 375	380			
	Leu Leu			(400) 5	
ស	386		S	gaccascaga agccaggaag gaagigict geeteetgee agteaigtee aageiggiee 60	
				cotgotiget cotectagga igettaggic icciettege icticeegie eeigacieea 120	_
	(210) 4			ggaaagagoc octgoootto teagoacotg aagatgtoag atcagottgg gacgagotgg 180	_
	(211) 638			ввававсстс сстсттсав вткствссая авасяссаяв твсаявявса вваяяявае 240	_
	<212> DNA			tosgggasge sgatgeegga atggacattt tttacceasg aggsgasatg agasaggett 300	_
01	<213> Pig		01	tetetggaca agaicetaae atittietga gieacetiti ggeeagaate aagaaaceat 360	_
				acamgaaacg tgggccccc tctgaatgct tctggamata ctgtgtctgm agtemectem 420	_
	<b>&lt;220&gt;</b>			асавсваеся tettagasaa tgtasasasa gtgettgaet tgacageagt geagatgasa 480	_
	<b>(223)</b>			вассаядсва ассстастст gttcactatt atctggaaaa tanacccttt gtgtttggca 540	_
				едітавала вваназаная наянавання наменання на	
15	<400> 4		15		
	сввассавса вавуссавва авваавівіс cigcciccig ccagicaigi	ctgcctcctg ccagtcatgt ccaagctggt	09	9 <012>	
	ccctgcttg etectectag gatgettagg tetectette getetteeeg	tecetgaele	120	(211) 522	
	caggaaagag ccctgccct teteageace tgaagatgle agateagett	gggatgaget	180	(212) DNA	
	ggaaagagoc tocottotto agatgotgoc agagaogoca ggtgoagagg	caggagagga	240	(213) Pig	
20	totoagggaa gcagatgcog gaatggacat tittiacoca agaggagaaa	tgagaaaggc	300 20		
	tttetetgga caagateeta acatttttet gagteacett ttggecagaa	tcaagaaacc	360	<400> 6	
	atacaagaaa cgigggccc ccicigaaig ciiciggaaa tacigigtic	gaagtcacct	420	agitgaaget teggaceaac agaagecagg aaggaagigt ecigeciect gecagleaig 60	_
	свасвасавс catcttagas astgtasasa sagtgcttga cttgacagca	gtgcagatga	480	tecaagetgg teceetgett geteetecta ggatgettag gteteetett egetetteee 120	_
	aaaaccaggç aaaccctact ctgttcacta ttatctggaa aataaaccct	ttgtgtttgg	540	giccetgact ceaggasaga geceetgeee tieteagatg eeggaatgga cattititae 180	_
22	сспавявава ввавявава вававаява залявава ввяявавая	авававава	600 25	ccaagaggag aaatgagaaa ggetttetet ggacaagate etaacatttt tetgagteae 240	_
	<u> </u>		638	cttttggcca gaatcaagaa accatacaag aaacgigggc cccctctga atgcttctgg 300	_
				asatactgig teigasgica celeasease sacesietia gasasigias asaasgiget 360	_
	<210> 5			tgacttgaca gcagtgcaga tgaaaaacca ggcaaaccct actctgttca ctattatctg $420$	_
	<b>&lt;211&gt; 583</b>			gaaaataaac cctttgtgtt tggcляgtta авааллялая вааавилвая лалааввава 480	_

	61/9	61/2
	. 225	
	7 <210> 7	Met Ser Lys Leu Val Pro Cys Leu Leu Leu Cly Cys Leu Gly Lau
		1 5 . 10 15
£	<212> PRT 5	Leu Phe Ala Lcu Pro Val Pro Asp Ser Arg Lys Glu Pro Leu Pro Phe
	<213> Pig	20 25 30
		Ser Asp Ala Gly Mat Asp Ile Phe Tyr Pro Arg Gly Giu Met Arg Lys
	<400> 7	35 40 45
	Met Ser Lys Leu Val Pro Cys Leu Leu Leu Cly Cys Leu Gly Leu	Ala Phe Ser Gly Gln Asp Pro Asn Ile Phc Leu Ser His Leu Lou Ala
01	1 5 10 15 10	50 55 60
	Leu Phe Ala Leu Pro Val Pro Asp Scr Arg Lys Glu Pro Leu Pro Phe	Arg 11c Lys Lys Pro Tyr Lys Lys Arg Gly Pro Pro Ser Glu Cys Phe
	20 25 30	65 70 75 80
	Ser Ala Pro Glu Asp Val Arg Ser Ala Trp Asp Glu I.cu Glu Arg Ala	Trp Lys Tyr Cys Val
	35 40 45	88
91	Ser Leu Leu Gin Met Leu Pro Giu Thr Pro Giy Ala Giu Ala Giy Giu	
	90 99 09	(210) 9
	Asp Leu Arg Glu Ala Asp Ala Gly Wet Asp Ile Phe Tyr Pro Arg Gly	(211) 12
	65 70 75 80	<212> PRT
	Glu Met Arg Lys Ala Phe Ser Gly Gln Asp Pro Asn 11e Phe Leu Ser	(213) Bovine
20	85 90 95 20	
	His Leu Leu Ala Arg Ile Lys Lys Pro Tyr Lys Lys Arg Gly Pro Pro	<223> The 6th cystein residue binds with the 11th cystein residue to
	100 105 110	form a intra-molecular disulfide-bond.
	Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val	6 <400>
	. 115 120	Cly Pro Ser Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val
25		1 5 , 10 12
	(210) 8	
	<211> 86	⟨210⟩ 10
	<212> PRT	(211) 11
	(213) Pig	(212) PKT

PCT/JP01/06899

WO 02/14513

PCT/JP01/06899

WO 02/14513

WO 02/14513 PCT/JP01/NGR99 9/19	Thr Lys Glu Trp His Phe Gly Asp Val Gly Cys Arg Val Leu Phe Gly 115	Ser Ile Phe Thr	5 Ser Ser Glu Arg Tyr Ala Ala Val Leu Arg Pro Leu Asp Thr Val Gln	Pro Lys Gly Tyr Arg Lys Leu Leu Ala Leu Gly Thr Trp Leu	912 110 112	Ala Leu Leu Thr Lcu Pro Val Wet Leu Ala Mot Arg Lou Val Arg 10 180 185 190	Arg Gly Pro Lys Ser Leu Cys Leu Pro Ala Trp Gly Pro Arg Ala His	195 200 205	Tyr Lou Thr Leu Leu Phe Ala Thr Ser	210 216 220		Ser Gln Arg Ala Ser Phe Lys Arg Ala Arg Arg Pro Gly Ala Arg Ala	245 250 265	Leu Arg Lev Val Lev.Gly Ile Val Leu Leu Phe Trp Ala Cys Phe Leu	20 260 265 270	Pro Phe Trp Leu Trp Gln Leu Leu Ala Gln Tyr His Gln Ala Pro Leu	276 280 286 .	Ala Pro Arg Thr Ala Arg Ile Val Asn Tyr Leu Thr Thr Cys Leu Thr	290 295 300	25 Tyr Gly Asn Ser Cys Ala Asn Pro Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Thr Arg	305 310 316 320	Asn Tyr Arg Asp His Leu Arg Gly Arg Val Arg Gly Pro Gly Ser Gly	325 330 335
WO n2/14513 PCT/JP01/06499 8/19	(213) Human	(223> The 5th cystein rosiduc hinds with the 10th cystein residue to form a intra-molecular disulfide-bond.	. 01 <000>	Glu Thr Pro Asp Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val	10 11	11 (210)	(211) 389	(212) PKT	<213> Human		Met Ala Leu Thr Pro Glu Ser Pro Ser Ser Phe Pro Gly Leu Ala Ala	5 10 15	Thr Gly Ser Ser Val Pro Glu Pro Pro Gly Gly Pro Asn Ala Thr Leu	20 25 30	Asn Ser Ser Trp Ale Ser Pro Thr Glu Pro Ser Ser Leu Glu Asp Leu	35 40 45	Val Ala Thr Gly Thr Ile Gly Thr Leu Leu Ser Ala Met Gly Val Val	90 92 93 09	Gly Val Val Gly Asn Ala Tyr Thr Leu Val Val Thr Cys Arg Ser Leu	65 70 75 80	Arg Ala Yal Ala Ser Met Tyr Yal Tyr Yal Yal Asn Leu Ala Leu Ala	85 90 95	Asp Leu Lou Tyr Leu Leu Ser Ile Pro Phe Ile Val Ala Thr Tyr Val

	WO UZ/14513 PCT/JPU1/06899	WO 02/14513 PCT/JP01/06899
	10/19	11/19
	340 345 350	<400> 14
	Arg Cys Ser Gly Arg Ser Leu Ser Ser Cys Ser Pro Gln Pro Thr Asp	Met Tyr Lys Leu Val Ser Cys Cys Lcu Leu Phe Ilc Gly Ser Leu Asn
	355 360 365 ,	1 5 10 15
	Ser Leu Val Leu Ala Pro Ala Ala Pro Ala Arg Pro Ala Pro Glu Gly	Pro Leu Leu Ser Leu Pro Val Leu Asp Ser Arg Gln Glu Ser Leu Gln
ß	370 375 380 .	20 25 30
	Pro Arg Ala Pro Ala	Leu Leu Ala Pro Glu Asp Val Arg Ser Thr Leu Asp Glu Leu Glu Arg
	385	35 40 45
		Ala Ser Leu Leu Gin Wet Leu Pro Glu Wet Ser Gly Ala Glu Thr Gly
	(210) 12	90 22 60
10	(211) 36	Glu Gly Leu Arg Asn Thr Asp Pro Ile Thr Asn Ile Phe Tyr Pro Arg
	<212> DNA	65 70 75 80
	<213> Pig	Gly Asn Wet Arg Lys Ala Phe Ser Gly Gln Asp Pro Lys Leu Phe Leu
		86 06 98
	· <400> 12	Ser Asp Leu Leu Ser Arg Ile Arg Lys Gln Ser Lys Lys Arg Gly Pro
15	gggccccct otgaatgett ctggaaatac tgtgtc 36	100 105 110
		Ser Ser Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val
	<210> 13	. 115 120
	(211) 36	
	<212> DNA	(210) 15
50	(213) Bovine 20	<211> 431
		<212> DNA
	(400) 13	(213) Bovine
	ggaccttcct ctgaatgctt ctggaaatac tgtgtc 36	
		<400> 15
22	(210) 14	atgrataage tggteteetg etgittgeit ileataggat eettaaatee geteeigtet 60
	<211> 122	ctteetgtee ttgaetecag geaagagtee etgeagetet tageacetga agatgteaga 120
	(212) PRT	tesactetgg stgsgetggs sagsgegtet ettetgesgs tgetgeesgs gatgtesgge 180
	(213) Bovine	gcagagacag gagagggtot taggaacaca gateceatta ecaacattt ttaeceaaga 240

ggaaacatga gaaaggcctt ctctgggcaa gatcctaagc ttttcctgag tgaccttttg 300

WO 02/14513 PCT/JP01/06899	WO 02/14513 PCT/JP01/06899
12/19	61/61
tocagaatta ggaaacaate taagaaacgt ggacetteet etgaatgett etggaaatae 360	35 40 45
tgigicigaa gcaaaatgac ccictactag ilacciccaa gacgaccaic igagaaaaig 420	Arg Thr Ala Leu Leu Gin Thr Leu Arg Gin Thr Val Gly Thr Glu Ala
taanataaag a	90 92 95 09
	Glu Gly Ser Leu Gly Gln Ala Asp Pro Ser Ala Glu Thr Pro Thr Pro
(210) 16	65 70 . 75 80
<211> 405	Arg Gly Ser Leu Arg Lys Ala Leu Thr Gly Gln Asp Ser Asn Thr Val
<212> DVA	96 06 98
(213) Rat	Leu Sar Arg Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln Arg Lys Gln His Gly
	100 105 110
(400) 16	Thr Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile
tettecegte gteatggaea gggtgeeett etgetgeetg etettegtag gaeteetgaa 60	116 120
tocactectg teltiteceg teaeggaeae tggiganatg teteticage ticeagiget 120	
tgaggaaaat getetteggg etetggagga getggaggg aetgeeetee tgeagaeget 180	(210) 18
gegecagace gigggeacag aageagagg aageetigge caggeagaic eeagigeega 240	<211> 17
gacteceact ceaaggggaa gettgaggaa ggeteteact gggeaagatt etaacaetgt 300	<212> PRT
actgagocgi cittiggoga gaaccaggaa acaacgtaag caacacggga cigococaga 360	<213> Rat
atgetietgg aagtacigea titgaagaga gaegieteet cagaa	
	(223) Xaa shows pyroglutamic acid or glutamine
(210) 17	
(211) 123	(400) 18
<212> PRT	Xaa Arg Lys Gln His Gly Thr Ala Pro Glu Cys Pha Trp Lys Tyr Cys Ile
(213) Rat	1 5 10 16 17
<400> 17	(210) 19
Wet Asp Arg Val Pro Phe Cys Cys Leu Leu Phe Val Gly Leu Leu Asn	
1 6 10 15.	⟨212⟩ PRT
Pro Leu Leu Sor Phe Pro Val Thr Asp Thr Gly Glu Met Ser Leu Gin	(213) Rat
20 25 30	
Leu Pro Val Leu Glu Glu Asn Ala Leu Arg Ala Leu Glu Glu Leu Glu	<223> Xaa shows pyroglutamic acid or glutamine

	WO 02/14513	WO 02/14513 PCT/JP01/06899	
	14/19	61/51	
		ggracggaag caggggagag cottggagaa gcaggtocca gcactgagac toccaeteca 240	340
	⟨400⟩ 19	cggggaagca tgaggaagge tttcgctggg caaaatteta acaetgtact gagtcgtete 300	300
	Xaa His Gly Thr Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile	tiggeaagaa ecaggaaaca acataageaa caeggggetg ecceagagig eitetggaaa 360	360
	1 5 10 14	tactgcattt gaggagacac aagcgcccgt tggtctctca gaa	103
ខ		·	
	(210) 20	⟨210⟩ 23	
	(211) 51	⟨211⟩ 123	
	C212> DNA	(212) PRT	
	(213) Rat	⟨2,13⟩ Mouse	
10		01	
	(400> 20	<400> 23	
	caacgtaagc aacacgggact gccccagaa tgcttctgga agtactgcat t 51	Met Asp Arg Val Pro Phe Cys Cys Leu Leu Phe Ile Gly Leu Leu Asn	
	<210> 21	1 5 10 15	
	〈211〉 42	Pro Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr Asp Thr Gly Glu Arg Thr Leu Gln	
15	(212> DNA	15 20 25 30	
	(213) Rat	Leu Pro Val Lou Glu Glu Asp Ala Leu Arg Ala Leu Glu Glu Leu Glu	
		35 40 45	
	⟨400⟩ 21	Arg Wet Ala Leu Leu Gln Thr Leu Arg Gln Thr Wet Gly Thr Glu Ala	
	cascacgggs etgoccoaga atgettetgg aagtactgca tt 42	90 22 60	
20		20 Gly Glu Ser Pro Gly Glu Ala Gly Pro Ser Thr Glu Thr Pro Thr Pro	
	<210> 22	65 70 75 80	
	〈211〉 403 · ·	Arg Gly Ser Met Arg Lys Ala Phe Ala Gly Gln Asn Ser Asn Thr Val	
	<212> DNA	85 90 95	
	(213) Mouse	Leu Ser Arg Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln His Lys Gln His Gly	
25		25 100 105 110	
	⟨400⟩ 22	Ala Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile	
	atggacaggg tgccettetg etgcetgete ttcataggae ttetgaatee actgetgtee 60	116 . 120	
	citcocgica oggacacigg igagaggaci citcagcitc cagigciiga ggaagacgci 120		
	cttegggete tggagggate ggagaggatg geceteetge agaecetgeg teagaceatg 180	⟨210⟩ 24	
		ı	

	WO 02/14513	WO n2/14513 PCT/JP01/06899
	6/191	17/19
	<211> 17	(210) 27
	(212) PRT	(211) 24
	<213> Mouse	<212> PRT
		(213) Rat
ß	<223> Xaa shows pyroglutamic acid or glutamine	
		<400> 27
	(400) 24	Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln Arg Lys Gln His Gly Thr Ala Pro
	Xaa His Lys Gln His Gly Ala Ala Pro Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile	. 10 16
	6 10 15 17	Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile
10	01	20 24
	<210> 25	<210> 28
	(211) 61	<b>(211)</b> 20
		<212> PRT
	(213) Mouse	<213> Mouse
15	91	
	<400> 25	<400> 28
	свясовавис ввсасивине трестрательной в праводеленте в 1	Thr Arg Lys Gln His Lys Gln His Gly Ala Ala Pro Glu Cys Pho Trp
		1 6 10 15
	<210> 26	Lys Tyr Cys Ila
20	(211) 20	20
	(212) PRT	
	(213) Rat	<210> 29
		<211> 24 · · ·
	<400> 26	(212) PRT
25	Thr Arg Lys Gln Arg Lys Gln His Gly Thr Ala Pro Glu Cys Phe Trp	<213> Mouse
	1 5 10 15	
	Lys Tyr Cys Ile	<400> 29
	20	Leu Leu Ala Arg Thr Arg Lys Gln His Lys Gln His Gly Ala Ala Pro
		1 5 10 16

	WO 02/14513	PCT/JP01/96899	WO 02/14513	PCT/JP01/06899
	18/16		61/61	
	Glu Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Ile		<211> 72	
	. 20 24		<212> DNA	
			(213) Mouse	
	<210> 30			
2	<b>&lt;211&gt;</b> 60	ic.	<400> 33	
	<212> DNA		ctettggcaa gaaccaggaa acaacataag caacacgggg etgceccaga gtgettetgg	gcttctgg 60
	<213> Rat		asatactgca tt 72	
	<400> 30		<210> 34	
10	ассляgалас плеgtangen яспеggялсt geeccagnat gettetggan	a gtactgcatt 60 10	<b>&lt;211&gt; 33</b>	
			<212> DNA	
	<210> 31		<213> Human	
	<b>&lt;211&gt; 72</b>			
	<212> DNA		<400> 34	
15	<213> Rat .	15	gagacteetg attgettetg gasataetgt gte 33	
	⟨400⟩ 31			
	cttttggcga gaaccaggaa acaacgtaag caacacggga ctgccccaga atgcttctgg	a atgettetgg 60		
	aagtactgca tt 72			
20				
•	<210> 32			
	<211> 60			
	<212> DNA			
	<213> Mouse			
22				
	<400> 32			
	accaggaaac aacataagca acacggggct geeccagagt gettetggaa atactgcatt	a atactgcatt 60		
	(210) 33			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/JP01/06899 International application No.

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INt. C1
CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C1
ASIMA (00, ASIZES) ASIZES (18, ASIZES/20, ASIZES/22, ASIZES/23, ASIZES/20, ASIZES/20, ASIZES/22, ASIZES/23, ASIZES/20, ASIZES

historiconicol prohibited affer the international filling data or prefetty date under the confliction but clied to prefetty date under the confliction but clied to internation of the confliction being physical or profettion of the confliction of the conflictio Relevant to claim No. 1-10,12-17, 1-10,12-17, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields reserbed Electronic data base consulted during the international search (name of data tase and, where practicable, search terms used)
JICST FILE (JOIS), NPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), MEDLINE (STN),
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); EMBL/DDBJ/Genebenk/PIR/Swissprot/Geneseq 21-32 Cinilon of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages NO 99/40192 Al (GmithKiline Beacham Corporation), 12 August, 1999 (12.08.99), a US 5159700 A E US 613340 A Claims; pages 30 to 32 See patent family annex. C07D207/32 According to International Patent Chataification (IPC) or to both rational classification and IPC EP 859052 Al (SmithKline Beacham Corporation), 19 August, 1998 (19.08.98), 4 US 5851798 A & US 6005074 A & JD 10-295376 A Claims; page 9, lines 28 to 40 × ė document which may throw doubts on priority claim(s) or which is elied to establish the publication date of snother claims or other BP 430485 A2 (Ube Ind. Ltd.), 05 June, 1991 (05.06.91), L JP 3-220189 A page 2, lines 4 to 6 Further documents are listed in the continuation of Box C. Special categories of clood documents

\* Special categories of clood documents

\* document despends of clood documents

\* carier document but published on or after the international filling

\*\* document which new law---means document published prior to the International filting date but later than the priority date claimed special rewon (as specified) document reforming to an oral disclosure, use, exhibition or other C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Cetegory\* × × þ

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

Pacsimile No.

Date of mailing of the international scarch report 06 November, 2001 (05.11.01)

Date of the actual completion of the international search 25 October, 2001 (25,10,01)

Authorized officer Telephone No.

Name and mailing eddress of the ISA/ Japanese Patent Office

lional application No. PCT/JP01/06899		Relevant to claim No.	23-24	23-24	23	rs C	1-10,12-17, 19-20,27,29	1-10,12-17,	1-10,12-17, 19-20,27,29
International application No. PCT/JP01/0		relevant passages							
INTERNATIONAL SEARCH REPORT	ulom). DOCUMENTS CONSIDERED TO HE RELEVANT	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	BP 487071 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 4 US 5273974 A 4 UP 5-140149 A 5 AD 9188045 A 6 CA 2055947 A 6 CN 1062143 A 6 RU 2095561 B page 50, lines 50 to 57	EP 560235 A1 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 15 September, 1993 (15.09.93), 6 US 546294 A 6 UP 6-166676 A 6 AM 9933893 A 6 CA 2091216 A 6 CM 1078959 A page 54, lines 19 to 23	BP 607864 A2 (Takeda Chem. Ind., Ltd.), 27 July, 1994 (27.07.94), 28 5537800 A. 5. JP 7-206854 A. 5. AU 9653861 A. 5. CA 2113603 A. 6. CN 1104211 A. 6. US 5686466 A. page 71, lines 23 to 30	BP 533266 A1 (Glaxo Group Ltd.), 24 March, 1993 (24.03.93), 6. Mg 5356093 A 6. JP 6-107649 A 6. AU 924529 A 6. CA 2078506 A 6. CN 1071922 A page 5, lines 23 to 30	MO 00/32627 Al (Takeda Chom. Ind., Ltd.), 08 June, 2000 (08.06.00), 6. AU 200014112 A & EP 1136503 A 6. JP 2001-128688 A	MO 01/04298 Al (Takeda Chem. Ind., Ltd.) 18 January, 2001 (18.01.01), 6 AU 200058484 A & UP 2001-69996 A	WO 01/66143 Al (Takeda Chem. Ind., Ltd.) 13 September, 2001 (13.09.01), [Pamily: none]
	C (Continuation).	Category*	×	×	×	×	۲, م	ĸ,	ų,

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

	0000
national application No.	יי/ נימני/ בייים

Dox I Observations where certain chaims were found ansearchable (Continuation of Item 1 of Orest Arect) This international pearch report has not been established in respect of certain claims under Article (17(2)(s) for the following reasons:
1. So Claims Not.: 11,18,26,28 because the transfer of
<ol> <li>Claims Nos.: became they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such on extent that no meaningful international search can be carried out, specifically;</li> </ol>
3. Chainna Nos.: because they are dependent chainns and are not drafted in neconflance with the second and third scrittness of Rulo 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of that sheet) This International Scarching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
1. The standard additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. On As all searchable claims could be searched without effort justifying as additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
<ol> <li>As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international gearch report covers only those claims for which feets were paid, specifically claims Nos.:</li> </ol>
<ol> <li>No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nes.:</li> </ol>
Remark on Protest The additional search feat were accompanied by the applicant's protest.  No protest accommanded the answers of additiving search fees.

国際調查報告

国際出版体件 PCT/JP01/06899

A. 表明の成子を分野の分類(国際物形分類(I P C)) The CU TURIS/12 のTK14/47 GBIR3/15 GBIR3/15 AGIR3/711, AGIR3/00, AGIK45/00, AGIR48/00, AGIP25/00, AGIP25/18, AGIP25/22, AGIP25/22, AGIP25/24, AGIR31/416, GTD411/04, AGIR31/4375, AGIR31/65, CMT223/16, AGIR31/4025, GMT207173

商金を行った分野 両金を行った点人の野野・信服時年分取(1 PC))
 「1 E.C. 「QZN31/11、QZN31/47、GDI32/50、GDI32/15、GNB31/711、AGIR35/90、AGIR45/90、AGIR46/90、AGIR31/4145、GDTP411/94、AGIR31/4315、AGIR31/435、GDTP223/16、AGIR31/416。

最小限数科以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際関表で使用した電子データペース(データペースの名称、副教に使用した用型) JICST774/4(JOIS)、WPI(DIALOG)、BIOSISDIALOG)、 MEDLI INE (STIN)、CAPLUS(STIN)、REGISTRY(STIN) KMBL/DDBJ/Genebenk/PIR/Swissprot/Geneseq

2、四百十二	C. 関連ナをと認められる文献	
引用文献の カテゴリーキ	引用文献名 及び一郎の简所が関連するときは、その関連する航所の表示	関連する 請求の範囲の番号
×	WO 99/40.192 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CHEPORATION) 12.8 8.1999 (12.08.99)	1-10, 12-17, 19-20, 27, 29
. •	803 0133/00 A 821 1030644 A 8.13 6133420 A (開決項, 第30~32頁卷照)	
× .	EP 859052 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPURATION) 19, 84, 1998 (19, 08, 98)	1-10, 12-17, 19-20, 27, 29
	&US 5851798 A &US 6005074 A &JP 10-295376 A (開來項, 第9頁28~40行參照)	

□ ペテントファミリーに関する別紙を参照。 区額の故食にも文献が列挙されている。

(A) 4 H 9463 内部 3448 06.11.01 電話番号 03-3581-1101 特許庁装査官 (地位のある原見) 上鉄 章 国際調査報告の発送日 **.**.· 贝克都千代田区藏が関三丁日4番3号 25. 10. 01 国的関連機関の名称及びおて先 日本国特許庁 (1SA/JP) 原便番号100-8915 国際関査を完了した日

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

1701/06899		関連する情報の簡単	21-22	23-24	23-24	23	<b>3</b> 2	1-10, 12-17, 19-20, 37, 29	1-10, 12-17, 19-20, 27, 29	1-10, 12-17, 19-20, 27, 29	
国政出版条件 PCT/JPO		きは、その関連する箇所の表示	LT)	CHEM IND LTD) 92) P 5-140149 A 5-155947 A 0 2095361 B	(TAKEDA CHEM IND LTD) 6.09.93) A. & JP 6—166676 A A. & CA 2091216 A A	7-206854 A 2 113603 A 5 6 8 6 4 6 6 A	num LTD) 93) 6-107649 A 2078506 A	(TAKEDA CHEM IND. LTD) 5. 0 0) 4. & E.P. 1136503 A. 8. A.	EDA CHEM IND LTD)	(TAKEDA CHEM IND LTD)	
国際調查報告	関連すると認められる文献	用文献名、及び一部の箇所が図述すると	EP 430485.A2 (UBC IND LTD) 5.6月.1991 (05.06.91) & JP 3-220189 A (第2月4~6行參照)	EP 487071 A1 (TAKEDA C) 27. 5月. 1992 (27. 05. 82. 82. 82. 82. 84. P. & A. & L. P. & A.	EP 560235 A1 (TAKE)A (15.9). 1993 (15.09. 08.08 08.09. 09.09.09.09.09.09.09.09.09.09.09.09.09.0	EP 607864 A2 (TAKEDA CHEM I 27.7月.1994 (27.07.94) &US 5527800 A &JP 7-80U 9453801 A &CA 21 104211 A &CA 5 (第71月23~30行結照)	EP 533266 A1 (GRAXO GROUP 1 24. 3月. 1993 (24. 03. 93) &US 5356893 A & JP 6- &AU 9224529 A &CA 2 &CN 1071922 A (第5員23~30行移照)	WO 00/32627 A1 (TMI 8. 63. 2000 (08. 06. 0 &AU 200014112 A & &JP 2001-128688 A	WO 01/04298 A1 (TAKEDA 18.1B.2001 (18.01.0) &AU 200058484 A &JP 2001-69996 A	WO 01/66143 A1 (TAKI 13.9 A. 2001 (13.09. (77≷) - 4 L)	
	C (晩き).	引用文献の カデゴリー#	×	× .	×	×	×	\$		. ₹	

国際回動性的 国際出現物や PCT/JP01/06899	
第14 路井の飯田の一郎の調査ができないときの意見(第1ページの2の競食) 法前の株別3項(PCT17条(3/6))の設定により、この国際開業報告は次の要由により請求の範囲の一部について作品したかった。	
<ul> <li>3. 民間状の範囲 11.18.56.23 は、この国際調査機関が開発をすることを更しない対象に係るものである。 またの範囲 1 1 1 8 2 6 2 8 に係る発明は疾患の治療・診防方法に該当するから、特許協力条約第17条(2)(a)(1)及び特許協力条約に基づく規則 3 9 1 ((いの)規定によりこの国際調査機関が調査をすることを更しない対象に係るものである。</li> </ul>	
2. [] 請求の範囲 は、有意権な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を構たしてい ・ ない国際山麓の部分に係るものである。つまり、	
3. [] 時必の処団 従って記載されていない。 は、従属請求の結団であってPCT坂項6.4(あ)の第2女及び第3文の規定に	
<b>對耳痛 発明の単一性が次加しているときの意思 (第1ページの3の続き)</b>	
次に終えるようにこの国第出層に二に上の処別があるとこの国際資本機団は認めた。	
1. [] 出版人が必要な旧が国東年数なもナスた期間内に前げしたので、この国際議論を配合は、ナストの置差可能な観点	
<ul><li>3. [] 辺辺以本中数点を表式するまでもなく、すべての数者可能な結果の範囲について顕実することができたので、近が国家手数料の影片を求めなかった。</li></ul>	
3. [] 出版人が必要な治の職者事款料を一部のみしが期間やに利けしなかったので、この国際職業保管は、平教件の動作の名った状の情報の範囲の头について作成した。	
4. [] 山陽人が必要な治が関者干燥柱を削弱内に繋付しなかったので、この国際関連報告は、結束の結固の最初に配線されている対別に係る次の潜水の範囲について作成した。	
近か財産年数利の基礎の申立でに関する注意 「一、近か財産年数料の情報と共に出版人から展開や文でがあった。 「一、並か財産中数料の前付と共に出版人から展開や文でがなかった。	

損式PCT/18A/210 (第1ページの健康 (1) ) (1998年7月)